

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
PAR

SAUDUBRAY Jean-Marie
né le 24.11.1937 au Lude (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le

La variante dite intermittente
de la LEUCINOSE
A propos d'une observation

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552220_0036

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
PAR

SAUDUBRAY Jean-Marie
né le 24.11.1937 au Lude (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le

La variante dite intermittente
de la LEUCINOSE
A propos d'une observation

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Melle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET
1 ^{er} ASSESSEUR	(Daniel BARGETON
2 ^o ASSESSEUR	(Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)
 Anatomie et Cytologie pathologiques	 DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L.)
 Biochimie médicale	 JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
 Chimie Pathologique	 SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)
 Biologie médicale (à titre personnel)	 BOURLIERE (F.)
- -	HARTMANN (L.)

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J. -Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F. -P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J. -R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ...	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)

Médecine légale, droit médical et déontologie ..	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
- -	BOUR (H.)
- -	BROCARD (H.)
- -	CAROLI (J.)
- -	FACQUET (J.)
- -	LAMBLING (A.)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M.)
- -	PERRAULT (M.)
- -	SIGUIER (F.)
- -	WORMS (R.)
- -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R.)
- - -	BOUSSER (J.)
- - -	DREYFUS (B.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques (Cochin	PEQUIGNOT (H.)
médi- (Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
cales (Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
(-	CONTE (M.)
(-	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
- -	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)

MM.

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
- -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- -	TUBIANA (M.)
- -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° - CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

MM.

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BREHANT (J.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J. -L.)
(-	BAUMANN (J.)
(Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)...	POILLEUX (F.)
- - - (Saint-Louis) ...	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
et traumatologique	
- - - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique	
(Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	
(Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P. -L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES
	(Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)

MM.

Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ...	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(CECCAL (P.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.)
Physique médicale	(GREMY (F.)
	(PELLERIN (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD (Fr.)
	(HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)

Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTRÉUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .)

Conservateur du Musée d'Histoire de) M. le Docteur HAHN (A.)
la Médecine)

Conservateurs (Mme FORGET (F.)
(Mlles DUMAITRE (P.),
(LAURENT (H.), LENOIR (G.)

Bibliothécaires (Mmes CONTET (J.)
(Mlles DUROZOY (M. -F.)
(ROBERGE (D.)
(LE QUANG LINH (G.)
(REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère

A ma femme

A mes filles

Meis et amicis

A mon oncle Antoine, le Docteur Joly,
qui a guidé mes premiers pas dans la
médecine et qui a toujours constitué
pour moi durant toutes mes études un
modèle de compétence et d'érudition.

Avec toute mon affection.

A mon Maître, Monsieur le Professeur Mozziconacci, Professeur de la Chaire de Clinique de Pédiatrie, qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a fait le grand honneur d'en accepter la Présidence.

Je dois à sa lumineuse compréhension des enfants malades, et à ses grandes qualités humaines, ma vocation pédiatrique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon admiration et de ma gratitude.

Au Professeur agrégé Jérôme qui a bien voulu se charger de l'étude enzymatique de notre malade, ainsi que d'une grande partie du dossier biochimique.

Qu'il trouve ici tous mes remerciements pour son aide, pour ses conseils, et pour l'enseignement qu'il me prodigua durant mes premières années de médecine.

Au Docteur Boisse qui m'a constamment guidé et conseillé dans ce travail, et m'a très libéralement fait bénéficier de l'immense étendue de ses connaissances dans le domaine des amino-acidopathies.

Qu'il trouve ici l'expression de toute mon amitié.

A mon Maître dans les hôpitaux
d'Angers, Monsieur le Professeur
Vauclin.

Qu'il trouve ici l'expression de mon
très fidèle et très respectueux
attachement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Externat

Monsieur le Professeur Moulonguet
Monsieur le Professeur Lebeau
Monsieur le Docteur Celice
Monsieur le Professeur Lelong
Monsieur le Professeur Mozziconacci

Externat en premier

Monsieur le Professeur Chassagne, in memoriam

Internat

Monsieur le Professeur Mahoudeau
Monsieur le Docteur Chiche
Monsieur le Professeur agrégé Vialatte
Madame le Docteur Aubry
Monsieur le Professeur agrégé Minkowski
Monsieur le Professeur Brissaud
Monsieur le Professeur Mozziconacci
Monsieur le Professeur Laplane

Monsieur le Professeur Loygue
Monsieur le Professeur agrégé Canlorbe
Monsieur le Professeur agrégé Paupe
Monsieur le Professeur agrégé Repessé
Monsieur le Docteur Attal
Monsieur le Professeur agrégé Gorin
Monsieur le Professeur Polonovski
Monsieur le Professeur agrégé Lasfargues

INTRODUCTION

En 1954, Menkes et collaborateurs (37) individualisent à partir de quatre observations une nouvelle maladie métabolique autonome comportant une odeur particulière des urines qu'ils comparent à celle du sirop d'érable.

En 1957 Westall et collaborateurs (59) identifient le trouble biochimique responsable à une anomalie du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée (leucine, isoleucine, valine).

En 1963 Dancis et collaborateurs (3) mettent en évidence le déficit enzymatique spécifique au niveau des leucocytes.

Actuellement existe une soixantaine d'observations publiées sous les appellations de Maple syrup urine disease, leucinose, ou cétoacidurie à chaîne ramifiée.

La symptomatologie clinique et biochimique de la maladie est maintenant connue.

Dans la forme habituelle, le début est précoce dans la première semaine de la vie, et l'évolution rapidement mortelle en quelques semaines en l'absence d'un régime spécifique pauvre en acides aminés ramifiés.

Dans un certain nombre de cas, les troubles sont d'apparition plus tardive, dans les premières semaines ou les premiers mois. Ils sont identiques mais atténués, et l'évolution se prolonge pendant les deux premières années voire plus tard laissant apparaître rapidement un retard psychomoteur sévère. Ces enfants, s'ils sont vus tardivement, posent alors le problème diagnostique d'une arriération mentale profonde.

A côté de ces deux formes les plus fréquentes, ont cependant été décrites quelques "variantes" d'apparition tardive et d'évolution intermittente, dont la physionomie clinique très particulière soulève des problèmes diagnostique, physiopathologique, et génétique très différents.

Ce sont ces formes "variantes" que nous avons envisagées ici, à propos d'un cas personnel observé et étudié avec nos collègues le Docteur Pham-Huu-Trung et le Docteur Boisse, dans le service du Professeur Mozziconacci.

SOMMAIRE

=====

OBSERVATION PERSONNELLE

1 - Etude clinique	1
Résumé de l'observation	7
2 - Etude biochimique	8
Principe	8
Méthodes	9
Résultats	14
- Eléments du diagnostic	14
- Etude des urines en fonction du régime protidique	17
- Variations de l'amino- acidurie et de l'amino- acidémie au cours de l'évolution	19
- Etude de l'activité décarboxylasique leuco- cytaire	25
3 - Etude génétique de la famille	26

REVUE DE LA LITTERATURE

1 - Relation des observations	29
- Morris	30
- Kiil et Rokkones	33
- Lonsdale	37
- Durand	40
- Donnell	41
- O'Brien	43
- Goedde	43

2 - Analyse des observations	46
I-Circonstances étiologiques	47
II-Symptomatologie clinique	48
- Date d'apparition des premiers symptômes	48
- Episodes déclenchants	49
III-Symptomatologie des accès cliniques	51
- Vomissements - Troubles digestifs	51
- Troubles de l'équilibre - Ataxie	52
- Troubles de la conscience	53
- Signes neurologiques - convulsions	55
- Odeur des urines	57
- Acido cétose	59
- Autres perturbations biologiques non spécifiques	62
IV-Mode évolutif général de la maladie...	64
- Evolution des accès	
- Périodes intercritiques	
- Développement psycho-moteur	
<u>Symptomatologie biochimique</u>	66
I - Rappel du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée	
- Définition	66
- Dégradation métabolique	66
- Allo isoleucine	67
- Autres métabolites	68
II - Analyse des résultats biochimiques	70
A) Au cours des accès cliniques	71
B) En dehors des accès cliniques	76
III - Discussion et synthèse des résultats biochimiques	79

<u>Anatomie pathologique</u>	81
<u>Thérapeutique</u>	85
1 - Traitement des accès de coma	85
- Traitement de l'infection déclenchante	
- Suppression de l'apport protéique	
- Correction de l'acidose	
- Efficacité du traitement	
Indications d'une dialyse péritonéale	
II - Effets et indications du régime restreint en protides	88
- Effets du régime	88
- Indications du régime et modalités d'application	89
<u>Etude de l'activité décarboxylasique spécifique des leucocytes</u>	93
1 - Rappel du principe d'étude	93
2 - Résultats	95
<u>Génétique</u>	98
- Etude clinique de la généalogie	98
- Etude des hétérozygotes	99
- Interprétation génétique	105
. Hétérogénéité génétique de la leucinose	105
. Mode de transmission génétique	107
<u>Physiopathologie</u>	108
- De la maladie	108
- Des symptômes	108

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1 - Eliminer une affection "neurologique" ..	111
2 - Diagnostic d'une acidose	112
3 - Les maladies métaboliques apparentées	113
- Diagnostic d'un coma acido- cétosique à répétition	
. Glycinose	114
. Acidémie méthylmalonique ...	114
. Acidémie isovalérique	114
. Anomalie enzymatique du cycle de l'urée	115
. Acidémie propionique	115
- Diagnostic d'une ataxie à rechutes	115
. Maladie de Hartnup	
. Acidurie argino-succinique	
. Hyperalaninémie avec hyperpyruvicémie	
- Diagnostic des vomissements	116
- Les "vomissements périodiques"	116

RESUME ET CONCLUSIONS

..... 117

BIBLIOGRAPHIE

..... 119

OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant Stéphane T... est né le 28 juin 1964, au terme d'une grossesse normale, après un accouchement eutocique sans particularité. Il pèse 3,850 kg. Le père (47 ans) et la mère (39 ans) sont bien portants, non consanguins. Un frère âgé de 15 ans est en bonne santé.

L'étude des antécédents familiaux n'apporte rien de notable en particulier pas de convulsions, de retard psychomoteur, de décès dans la période néo-natale ou d'anomalie neurologique quelconque.

Jusqu'à l'âge de 16 mois on ne note aucun incident.

Le développement staturo-pondéral est satisfaisant (13 kg à 16 mois), le développement psychomoteur est considéré comme normal par les parents. Cependant le médecin traitant émettait un doute sur ce jugement l'enfant ne marchant pas encore seul à 17 mois.

Aucun antécédent pathologique n'est à noter hormis une petite rhinobronchite asthmatiforme coïncidant avec la sortie de sa première dent, et une dermite du siège bénigne.

Le 13 novembre 1965, l'enfant fait une poussée fébrile à 38° avec diarrhée. Le médecin traitant ne trouve rien à l'examen hormis une poussée dentaire, et prescrit du lactéol.

Le 14 novembre 1965 persistance de la fièvre à 38° et de la diarrhée (3 selles glaireuses contenant des colibacilles pathogènes 26 B 6), et apparition de vomissements à 3 ou 4 reprises dans la journée, avec odeur acétonique de l'haleine et soif intense. L'enfant reçoit une alimentation essentiellement liquidienne.

Le 15 novembre, fièvre, soif, diarrhée, persistent, l'examen des urines montre glycosurie = 0 albumine + acetest ++, mais surtout se constitue dans l'après midi un état stuporeux.

l'enfant est inerte, yeux fixes, ne reconnaît pas son entourage. Il reçoit Lactéol, Coramine per os, et un litre et demi d'eau bicarbonatée qu'il vomit dans la soirée.

Ce traitement entraîne une petite amélioration passagère de la conscience, cependant le 16 au matin il est à nouveau très somnolent, regard fixe. La température est toujours à 38°.

Il est alors hospitalisé dans le service du Professeur Mozziconacci à l'hôpital Trousseau.

L'examen à l'entrée montre un enfant subcomateux, teint gris, yeux plafonnant, avec hypotonie généralisée, aréflexie ostéo-tendineuse.

Il existe une deshydratation extracellulaire modérée, un ballonnement abdominal, quelques râles fins aux bases. La température est à 39°.

Les examens complémentaires faits en urgence montrent :

- F.O. normal
- P.L. liquide clair - normotendu - 5,2 éléments
albumine 1,20
- Présence de corps cétoniques dans le sang et les urines
- Pas de glycosurie
- Glycémie à 3,70 mais sous perfusion de sérum glucosé
- enfin et surtout le ionogramme sanguin objective une acidose métabolique et une hypokaliémie :

pH 7,21 R.A. 7 mcq
Na 139 Cl 103 K 2,7
Urée 0,85 Protides totaux 70 g

La N F S montre une hyperleucocytose à 12.500 G.B. dont 65 % de polynucléaires neutrophiles.

On ne note à ce moment aucune odeur spéciale des urines.

On installe alors une perfusion de sérum glucosé isotonique (1.500 cm³ pour 24 h avec 4 g ClNa - 1,50 gluconate et lactate de K - 50 cm³ de bicarbonate semi-molaire).

Après une phase d'amélioration partielle et transitoire avec récupération d'un certain degré de conscience et réapparition des réflexes ostéotendineux, l'enfant s'aggrave à nouveau

Le 17 novembre au matin, il est dans un coma profond. Cornéen aboli. Pas de réaction au pincement. La symptomatologie neurologique est profondément modifiée ; il existe en effet une hyper-tonie généralisée avec trismus, évoquant une rigidité de décérébration, des mouvements pendulaires des globes oculaires, des R.O.T. vifs et symétriques, un signe de Babinski bilatéral, sans aucun signe de localisation. La respiration est de type Kussmaul. L'examen général montre un foyer pulmonaire droit, et une otite purulente bilatérale. Le pH sanguin est à 7,50, la R.A. à 15 mcq.

En raison de l'état neurologique, l'enfant est transféré en neuro-chirurgie pour ventriculographie. Celle-ci montre des cavités normales ni dilatées, ni déplacées.

Le lendemain 18 novembre, contre toute attente on assiste à une amélioration nette de l'état de conscience qui va régulièrement se poursuivre jusqu'au 20 novembre où l'enfant est redevenu parfaitement conscient, souriant

On note encore cependant la persistance de "crises" de quelques secondes marquées par des accès de raideur des membres, avec apnée et regard fixe.

Le ionogramme est normalisé (en particulier la R.A. à 20,5 mcq). Les tympanes sont guéris.

Le 25 novembre, soit 10 jours après le début des symptômes, le retour à l'état antérieur est complet.

Il ne persiste aucun signe neurologique résiduel.

L'E.E.G. est subnormal

Par contre on constate alors qu'à 17 mois l'enfant marche à peine et a un retard mental évident (âge de développement 11 mois, soit un Q.D. de 65 environ)

Le 3 décembre, soit 10 jours après sa sortie du coma on pratique une chromatographie des acides aminés urinaires (bidimensionnelle sur papier) qui est normale

Finalement l'enfant sort du service le 9 décembre 1965 en bon état. Il n'y a pas de conclusion diagnostique précise. On retient néanmoins la possibilité d'une encéphalopathie métabolique d'origine indéterminée.

L'enfant est revu en consultation en juin 1966 à l'âge de 23 mois

- il marche mal
- il existe une discrète hypotonie musculaire généralisée
- les parents notent une agitation fréquente, avec irritabilité
- le Q.D. est à 65. L'enfant dit seulement quelques mots
- l'examen neurologique est normal.

Le 27 juin 1966

Le matin au réveil il présente des troubles de l'équilibre. Se tient debout avec difficulté et tombe sur le côté gauche.

Le 13 août 1966

Crise de vomissements, suivie de troubles de la marche. L'enfant titube et tombe.

Il existe une cétonurie. L'E.E.G. montre quelques ondes lentes. Ces deux épisodes sont très brefs et spontanément résolutifs en quelques heures.

Fin août 1966 (26 mois) alors qu'il est en vacances dans l'Ain, présente un accès de fièvre à 38° avec vomissements rapidement suivis de troubles de la conscience, fixité du regard, clonies des paupières et des lèvres.

Il est alors hospitalisé 6 jours. Une P.L. pratiquée est normale de même qu'une glycémie et un E.E.G.

Il est ensuite revu en consultation à deux reprises en octobre 1966 et en avril 1967, où l'on note toujours une agitation marquée avec irritabilité, mais par contre des progrès sensibles de son développement psychomoteur. Son Q.D. est alors à 75. Il a refait en janvier un épisode de vomissements avec ataxie et tendance à la chute sur le côté.

Le 18 juillet 1967 il subit une intervention chirurgicale pour cure de hernie inguinale.

L'intervention se déroule sans incident. L'enfant se réveille normalement après l'intervention, mais il est laissé à jeun. 24 heures plus tard apparaissent des vomissements, bientôt suivis de l'installation rapide d'un coma avec acido-cétose (R.A. à 7 mcq).

Perfusé avec	sérum bicarbonaté	200 ml
	sérum glucosé	600
	sérum physiologique	400
	gluconate de Ca	1 g
	chlorure de K	30 mcq
	citrate de K	20 mcq

L'enfant émerge de son coma en quelques heures. Il quitte l'hôpital 7 jours plus tard en parfait état.

Il est revu en consultation en septembre 1967

- Il est alors moins instable. Il a fait des progrès dans la compréhension. Il persiste des troubles de l'articulation. L'examen neurologique est normal.
- En reprenant l'histoire clinique comprenant deux épisodes de coma acido-cétosique, et les divers accès de vomissements acétonémiques avec troubles de l'équilibre, il est décidé de reprendre les explorations sur le plan métabolique (Dr Pham Trun Hong) et on pratique alors une nouvelle chromatographie sur papier des acides aminés urinaires, ainsi qu'une réaction à la dinitrophénylhydrazine (D N P H), et une chromatographie sur colonne des acides aminés plasmatiques.

La réaction à la D N P H est nettement positive.

Il existe dans le sang et les urines une augmentation du taux des 3 acides aminés ramifiés. Dans le sang : leucine : 660 μ Mol/l. Isoleucine : 216 μ Mol/l. Valine 540 μ Mol/l.) ainsi qu'un pic caractéristique d'Allo isoleucine (73 μ Mol/l.).

Les urines et le sang contiennent les acides cétoniques correspondants. Il n'est pas perçu d'odeur particulière à l'émission des urines, par contre au laboratoire après conservation au froid apparaît très nettement l'odeur caractéristique de caramel brûlé. Cette odeur persistera plusieurs semaines sur un papier filtre imprégné d'urine et séché.

Le diagnostic de leucinose est donc certain.

L'étude diététique et métabolique qui sera détaillée plus loin montre que les anomalies n'apparaissent que pour des apports protidiques supérieurs à 1,7 g/kg.

L'enfant est dès lors soumis en permanence à un régime pauvre en protides apportant 1,7 g puis 1,4 g/kg/24 h, avec contrôles périodiques du taux des acides aminés plasmatiques et urinaires.

De novembre 1967 à mai 1968

On note un meilleur comportement, et notamment une diminution nette de l'irritabilité et de l'agitation habituelles. En outre l'enfant n'a pas refait d'accès de vomissements avec cétonurie, ni trouble de l'équilibre.

Le 31 mai 1968

- A l'occasion d'une rougeole, alors qu'il est toujours sous le même régime, apparaissent des troubles de la conscience avec somnolence, acidose métabolique modérée, acetest ++ DNPH ++, et odeur caractéristique des urines.
- Il existe une élévation massive des acides aminés ramifiés dans le sang et les urines.
- Sous perfusion de glucose isotonique et injections de bicarbonate semi-molaire, entreprise dès le début des troubles, tout rentre dans l'ordre en 24 h.
- L'enfant rentre chez lui après 48 heures d'hospitalisation, avec le même régime apportant 1,4 g/kg/24 h de protides.

De juin à novembre 1968

- Il est revu à trois reprises en consultation.
- Son comportement est en constante amélioration.
- Son Q.D. stable à 70 environ.
- Le développement staturo-pondéral est excellent. A 4 ans il mesure 110 cm et pèse 20 kg.

Le 28 novembre 1968, à l'occasion d'oreillons,

Il est à nouveau hospitalisé pendant 48 heures pour des troubles de la conscience apparus au 3ème jour de sa maladie. On constate de nouveau une acidose métabolique (pH 7,29 R.A. 11 mcq), cétonurie, DNPH ++ et nouvelle ascension massive des acides aminés sanguins et urinaires.

Comme pour l'épisode précédent tout va rentrer dans l'ordre sous perfusion glucosée et bicarbonates en l'espace de 24 heures.

Depuis cet épisode, l'enfant se porte parfaitement bien, et n'a pas refait d'accès de vomissements ou d'ataxie.

En résumé,

Il s'agit donc d'un enfant dont le développement a été sensiblement normal jusqu'à 17 mois et qui a présenté successivement à 17 mois, 3 ans, 4 ans, et 4 ans 1/2 un coma avec acidose sévère et cétose.

Le premier épisode a été déclenché par une diarrhée à colibacille et une otite purulente, le second par une intervention chirurgicale suivie d'un jeûne prolongé, le troisième par la rougeole, le quatrième par les oreillons.

Plusieurs accès de vomissements avec cétonurie et ataxie se sont également produits, résolutifs spontanément en quelques heures.

Le diagnostic de leucinose a été porté à la suite du deuxième coma à l'âge de 3 ans, et l'enfant soumis à partir de cet âge à un régime restreint en protides qui a fait disparaître les accès de vomissements avec ataxie, mais n'a pas empêché la survenue de deux nouveaux épisodes subcomateux très courts à l'occasion de maladies infectieuses intercurrentes.

Actuellement, l'enfant âgé de 4 ans et 9 mois a un développement somatique excellent, mais présente une débilité mentale moyenne stable (Q.D. ~~70~~ 70) sans handicap moteur.

- ETUDE BIOCHIMIQUE -

Principe

- Le défaut biochimique causal de la maladie concerne la décarboxylation oxydative des acides α cétoniques correspondant aux trois acides aminés à chaîne ramifiée, leucine, isoleucine et valine (35 - 36 - 3 - 4 - 5)

- Il s'agit d'un bloc métabolique total ou partiel avec accumulation dans le sang, les urines et le liquide céphalorachidien :

. De leucine, isoleucine, valine et allo isoleucine (44)

. Des acides α cétoniques correspondants :

Acide α céto isocaproïque (cétoleucine), α céto β méthylvalérique (céto isoleucine) et α céto isovalérique (cétovaline).

. Et des acides α hydroxylés qui correspondent à ces derniers.

. Tandis que les acides simples homologues sont absents.

C'est l'accumulation des acides α hydroxylés qui semble responsable de l'odeur particulière des urines.

- Le diagnostic biochimique repose donc

- Sur l'odeur spéciale des urines

- Sur la réaction à la dinitro 2-4 phényl hydrazine qui donne une coloration jaune intense et un précipité témoignant de la cétoacidurie.

La réaction au FeCl_3 en tube est parfois positive (coloration bleu sombre liée à l'acide α céto isocaproïque) (21)

Par contre la réaction au papier Phénistix est le plus souvent négative.

- Enfin et surtout sur la chromatographie des acides cétoniques et des acides aminés du plasma et de l'urine.

L' amino acidurie peut manquer (37 - 11 - 6).

En effet l' accumulation des amino acides n' est que secondaire à celle des céto acides et dépend de l' intensité de celle-ci (56 - 5)

- Ces différents examens suffisent à établir clairement le diagnostic. Néanmoins il est en outre possible de mettre en évidence le déficit enzymatique causal par mesure directe de l' activité décarboxylasique des leucocytes des fibroblastes ou du sang total (3 - 4 - 27 - 15).

Cet examen de technique délicate, inutile pour le diagnostic des formes typiques néonatales, prend tout son intérêt pour le dépistage des hétérozygotes, et dans les variantes tardives et intermittentes de la maladie comme c' est le cas pour notre observation.

Il peut alors mettre en évidence un déficit enzymatique partiel de type intermédiaire (7 - 16).

METHODES

- Réaction à la dimtro 2-4 phénylhydrazine.

Réactif

Solution de dinitro 2-4 phénylhydrazine à 0,2 % dans l'acide chlorhydrique 2 N

Mode opératoire

A 5 ml d'urine diluée au demi avec de l'eau distillée, ajouter 1 ml de réactif et laisser reposer pendant 30 minutes à l'obscurité.

Résultats

Les urines normales ne donnent aucun précipité, mais parfois un léger louche.

La présence d'acides cétoniques en quantités anormales se traduit par une opalescence ou l'apparition d'un précipité jaune ou orangé d'hydrazones.

Bien que la technique conseille d'attendre 1/2 heure, une réaction positive, se traduit dans la plupart des cas par l'apparition immédiate de la coloration.

- Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires (Castex - Jérôme)

- Autoanalyseur

La chromatographie sur colonne des acides aminés est pratiquée sur un autoanalyseur Technicon. La colonne utilisée est une colonne de 0,60 cm de diamètre et de 140 cm de longueur remplie de résine chromobead type B. La durée totale de la chromatographie est de 21 heures. Le débit du tampon est de 30 ml par heure. Les 9 chambres de l'autograde sont remplies de 75 ml de tampon citrate pH 2,875 pour les 5 premières chambres, de tampon pH 4,75 pour les 3 dernières. La chambre 6 recevant 15 ml de tampon 2,875 et 60 ml de tampon pH 4,75.

La chromatographie est pratiquée à la température de 37° C durant 2 heures 30 puis à 58° C (au lieu de 60° C pour obtenir une bonne séparation du tryptophane).

La Norleucine est utilisée comme standard interne dans le cas du sérum. L'acide α -guanidinopropionique sert de standard interne dans le cas de l'urine. En effet la présence d'un pic de nature inconnue à l'empla-

cement de la norleucine impose le choix d'un autre standard interne. Le système utilisé permet une bonne résolution des acides aminés sériques et urinaires.

- Prélèvements

Tous les prélèvements sont pratiqués le matin à jeun.

Sang : 8 à 10 ml de sang sont recueillis dans un tube à centrifuger. Après coagulation (1/2heure) le sang est centrifugé. 4 ml du sérum surnageant sont prélevés, le sérum est acidifié et les protéines précipitées par 200 mg d'acide sulfosalicylique solide. 0,5 ml du surnageant contenant les acides aminés libres du sérum sont déposés sur la colonne.

Urine : Quelques millilitres d'urine sont recueillies le matin à jeun.

- 1) Un dosage de la créatinine urinaire est pratiqué.
- 2) L'urine est diluée par de l'eau bidistillée de façon à amener la concentration de la créatinine à 0,20 g par litre. Puis acidifiée à raison de 50 mg par millilitre d'acide sulfosalicylique solide. 0,5 ml de l'urine diluée et traitée sont déposés sur la colonne.

Cette technique permet de déposer sur la colonne des échantillons contenant tous une concentration identique de créatinine.

- Caractérisation des acides cétoniques sanguins et urinaires (examens effectués par Melle Charpentier et M. Lemonnier) (42 - 22).

La caractérisation des acides cétoniques à chaîne ramifiée est réalisée dans les urines et le sang d'après la méthode de H. Kaeser et coll. Elle consiste en une précipitation des dinitrophénylhydrazones ; ces dernières sont extraites par l'éther en milieu acide. Le solvant est évaporé, le résidu est redissous en milieu bicarbonaté sodique. Après purification par traitement au chloroforme, la solution est chromatographiée sur papier Whatman 3 MM en alcool amylique/éthanol/eau (40/10/50).

Les taches obtenues sont jaunes et sont précisées par les U.V.

L'identification précise a été réalisée par réduction catalytique des hydrazones et identification qualitative des acides aminés sur auto-analyser (valine, leucine et isoleucine).

L'évaluation semi-quantitative des acides cétoniques est réalisée par élution des taches de dinitrophénylhydrazones dans une solution de carbonate de sodium à 10 g % et lecture de l'absorption à 380 nm. Une gamme de chacun des acides cétoniques est traitée dans les mêmes conditions.

- Dosage du 5 H I A A urinaire (Charpentier - Lemonnier)

Modification de la technique d'Udenfriend : Méthode basée sur la coloration rouge violacé que donne le SHIAA avec l' α nitrosonaphtol.

Cette réaction est effectuée après extraction sélective du SHIAA.

- Acides phénoliques (qualitatif) (Charpentier - Lemonnier)

Recherche de l'acide p. OH - phényllactique.

Chromatographie bi-dimensionnelle sur un extrait étheré des urines, en milieu acide et tamponné.

Migration dans le système de Jefson sur Whatman n° 1.

1.	Isopropanol	200
	NH 40H	10
	eau	20
11.	Butanol	120
	acide acétique	30
	eau	50

Coloration par la Printaniline diazotée.

- Dérivés indoles (qualitatif) (Charpentier - Lemonnier)

Recherche de l'acide indolyl-lactique.

Chromatographie bi-dimensionnelle des urines sur papier Whatman n° 1.

1.	Isopropanol	200	
	NH4 OH	10	
	eau distillée	20	SOLVANT
11.	Butanol	120	DE
	acide acétique	30	JEFSON
	eau	50	

Révélation par le réactif d'Ehrlich - (p. diméthylamino benzyldéhyde).

Détermination de l'activité décarboxylasique des leucocytes
(Castex - Jérôme - 7 - 8).

- Préparation des globules blancs.

Le plasma riche en leucocytes est obtenu par sédimentation différentielle à 0°C en présence de polyvinyl pyrrolidone (Subtosan). Un culot de leucocytes est alors obtenu par centrifugation ; ce culot est lavé à plusieurs reprises (Publication en cours).

- Etude de la décarboxylation (Dancis technique modifiée - 7)

La décarboxylation oxydative des acides cétoniques est réalisée à 37°C dans un appareil de Dubnoff, en présence d'air. Un témoin est pratiqué avec de l'isovalérate de sodium afin de tenir compte de l'ensemble des décarboxylations qui aboutissent au cycle de Krebs et qui sont caractéristiques de l'échantillon de leucocytes.

La valine et l'isovalérate de sodium sont marqués au ^{14}C sur le carbone carboxylique. (Les produits radioactifs à notre disposition contiennent du CO_2 marqué qui est éliminé par acidification à pH 2 - 3 et dégazage sous vide).

Le CO_2 marqué libéré provenant des décarboxylations est recueilli par diffusion dans de la potasse imprégnant la boule de réception, puis est estimé à l'aide d'un spectromètre à scintillation liquide Packard.

- L'activité spécifique de la valine (CEA) est de : $2 \mu\text{Ci}/\mu \text{ moles}$.
- L'activité spécifique de l'isovalérate de sodium (CEA) est de : $4,8 \mu\text{Ci}/\mu \text{ moles}$.
- La quantité de valine utilisée par incubation est de $2 \mu \text{ moles}$.
- La quantité d'isovalérate de sodium par incubation est de $0,83 \mu \text{ moles}$.

Le nombre de coups par minute de l'isovalérate de sodium est divisé par deux pour tenir compte de l'activité spécifique plus forte de l'isovalérate.

Le rapport du nombre de coups/minute de la valine au nombre de coups par minute de l'isovalérate de sodium indique l'intensité de la décarboxylation oxydative des acides cétoniques provenant des acides aminés ramifiés.

- Matériel d'incubation.

Le flacon à incubation est de forme cylindrique à fond plat et mesure 6 cm x 3 cm.

Il peut être obturé par un bouchon de caoutchouc dans lequel est fixé un bâtonnet de verre terminé par une boule de verre dépoli de 1 cm de diamètre.

Protocole -

1) Les leucocytes sont mis en suspension dans 1,5 ml de tampon Krebs-Ringer phosphate pH 7,4 contenant 1 mg de chlorhydrate de thionine par ml. 0,5 ml de globules blancs en suspension dans le tampon sont introduits dans les flacons à incubation contenant 0,1 ml de substrat radioactif (valine ^{ou} isovalérate de sodium).

La boule dépolie est trempée immédiatement avant l'obturation du flacon dans une solution de potasse 5 N contenant 1 p. 100 de CO_3Na_2 . Il se fixe sur la boule soigneusement égoutée environ 0,01 ml de potasse.

Les flacons sont bouchés et une incubation à 37° de 90 minutes avec agitation lente est réalisée.

Le gaz carbonique radioactif dégagé se fixe alors sur la potasse qui à l'arrêt de l'incubation est directement dissoute dans le mélange scintillant. Une mesure de la radioactivité est alors pratiquée.

Toutes les mesures sont réalisées en présence d'un blanc ne contenant que du tampon Krebs Ringer phosphate et les produits radioactifs.

RESULTATS

Notre malade étant régulièrement suivi sur le plan biochimique depuis près de 2 ans et soumis à un régime diététique adapté, nous exposerons successivement :

- Les éléments biochimiques du diagnostic de départ de septembre 1967.
- Puis leurs variations observées au cours de l'évolution, en fonction des divers régimes, et des circonstances cliniques intercurrentes.
- Enfin, nous terminerons par les résultats du dosage de l'activité décarboxylasique leucocytaire.

A - Eléments du diagnostic en septembre 1967.

- L'odeur des urines

Comme on l'a vu au cours du récit de l'observation, cette odeur n'est pas perçue à l'émission, par des observateurs non orientés.

Elle apparaît par contre nettement au laboratoire après conservation au froid, et sur un papier filtre imprégné et séché où elle persiste alors nettement pendant plusieurs semaines. Nous l'avons comparée à une odeur de sucre caramélisé.

Cette odeur disparaîtra sous régime restreint en protides, pour réapparaître très nettement à deux reprises mais de façon très transitoire en mai 1968 à l'occasion de la rougeole, et en novembre 1968 à l'occasion des oreillons, coïncidant dans les deux cas avec une excrétion massive d'acides α cétoniques dans les urines (réaction à la DNPH fortement positive).

Par contre, en mars 1968, lors d'un écart de régime ayant entraîné une réascension importante des acides aminés ramifiés sanguins et urinaires, sans signe clinique, l'odeur n'a pas été notée par les parents.

Ce critère qui possède une très grande valeur d'orientation quand il est retrouvé, ne peut donc en aucun cas être considéré comme indispensable au diagnostic, étant donné son inconstance et sa fugacité.

- La réaction à la DNPH

C'est sans doute le meilleur test de dépistage de la maladie dans la mesure où caractérisant la présence d'acides α cétoniques dans les urines il est toujours positif lors des poussées. Sur les urines de septembre 1967 la réaction était franchement positive avec précipité d'apparition instantanée, de même que par la suite lors des épisodes de rougeole et d'oreillons. Comme on le voit dans le tableau II- il existe un parallélisme étroit entre l'apparition du précipité et la présence des céto acides dans les urines.

Ce test peut coûteux, facile et rapide à effectuer même au lit du malade, possède une valeur d'orientation considérable, bien supérieure à la pratique d'une chromatographie des acides aminés urinaires.

Rappelons en effet que le stigmate biologique essentiel de la maladie est l'accumulation des céto acides (5) . L'aminocidurie n'est que secondaire à celle-ci, est fonction de son intensité et peut être parfaitement normale dans une leucinose authentique. (56 - 5).

Néanmoins la réaction à la DNPH n'est pas spécifique de la maladie.

Elle est positive également dans la phénylcétonurie, la tyrosinose, l'histidinémie (42).

Elle peut être positive dans le syndrome de Lowe et la glycinose. Enfin plus généralement la présence d'acide acétyl acétique dans les urines positive également la réaction (51). Nous avons ainsi maintes fois observé des réactions transitoirement positives au cours de nombreux syndromes infectieux accompagnés d'une cétonurie avec acetest et réaction au perchlorure de fer positifs.

Signalons enfin que de fausses réactions sont possibles notamment chez les sujets traités par le chloramphénicol.

- Chromatographie monodimensionnelle des hydrazones formés par les acides α cétoniques avec la DNPH.

TABLEAU I

	URINES μ mol/l. (volume urinaire de 24 h = 1 litre)	SANG μ mol/litre	
	Malade	Malade	Témoin (moyenne)
TAURINE	120	27	100
AC. ASPARTIQUE	112	Traces	10
THREONINE	67,2	88	140
SERINE	19	109	160
AC. GLUTAMIQUE	64,6	115	800
CITRULLINE	40	Méthionine : traces	20
GLYCINE	) 1 171	153	300
ALANINE		73	400
Ac. α amino butyrique		Traces	25
VALINE	94	) 540	250
CYSTINE	50		100
ISOLEUCINE	27,9	216	70
LEUCINE	21	660	120
ALLO ISOLEUCINE	4,58	73	0 ou traces
TYROSINE	5,25	41	60
PHENYLALANINE	4,24	26	60
Ac. γ amino butyrique	13,6	Arginine 26	
Ac. β amino butyrique	2,9	Tryptophane : traces	
LYSINE	27	56	220
HISTIDINE	51,3	55	100
ORNITHINE	3,41	27	70

Chromatographie du sang et des urines en septembre 1967.

-On observe en avant des deux taches d'acide pyruvique normales, trois taches volumineuses anormales correspondant à la zone de migration des acides α céto iso caproïque (céto leucine), α céto iso valérique (céto valine) et α céto β méthyl valérique (céto-iso leucine).

-La réduction de ces hydrazones par hydrogénéation catalytique aboutit à la formation des trois acides aminés ramifiés (leucine, valine, isoleucine) identifiés par chromatographie sur colonne. L'évaluation semi quantitative des acides cétoniques par élution des taches de dinitrophénylhydrazones donne les valeurs suivantes :

- Cétovaline	162 mg/24 h
- Cétoleucine	)
+ Céto isoleucine	) 288 mg/24 h

Le même tracé est obtenu sur une chromatographie monodimensionnelle des acides α cétoniques du plasma.

- Chromatographie sur colonne des acides aminés sanguins et urinaires. (tableau I).

Il existe dans le sang et les urines avec ascension significative de la leucine, isoleucine et valine, et un pic caractéristique d'allo isoleucine (73 μ mol/litre). Curieusement les autres acides aminés plasmatiques ont été trouvés globalement abaissés. Ceci n'a pas été retrouvé lors des chromatographies suivantes.

Il est remarquable que ces résultats aient été obtenus dans une période où l'enfant se portait bien cliniquement, alors que la première chromatographie (bidimensionnelle sur papier) des acides aminés urinaires pratiquée en novembre 1965 - une semaine environ après la sortie du coma - était absolument normale.

Ces variations dans le temps de l'acidoacidurie constituent un des faits les plus intéressants de cette observation, et ont fait l'objet d'une étude plus approfondie en fonction de divers apports protidiques, et des circonstances cliniques intercurrentes.

B - Etude des urines en fonction du régime protidique.

(Tableau n° II)

ETUDE DES URINES EN FONCTION DU REGIME PROTIDIQUE

	Protides g/kg /jour	Odeur	FeCl ₃	Phé- nistix	DNPH	Valine	Leucines ★	Céto- valine	Céto- leucine + Cétoiso- leucine	ac. phéno- liques ac.p.OH-PLA	In- doles ILA	5 HIAA
11.67	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	rien	rien	1,8mg/24h
11.67	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	rien	rien	2,7mg/24h
11.67	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	rien	rien	2,1mg/24h
12.67	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	rien	rien	2,3mg/24h
12.67	1,7	0	0	0	0	0	0	0	0	rien	rien	2,5l mg/24
12.67	2,2	0	0	0	++	33mg/ 24 h	67,5 mg/ 24 h	162 mg/ 24 h	288 mg/ 24 h	ac.o.OH-phé nylacétique + ac.p.OH-PLA +	rien	
12.67	2,4	+	+gris bleu	0	+++	26 mg/ 24 h	55 mg/ 24 h	323 mg/ 24 h	329 mg/ 24 h	ac.p. OH-PLA ±	rien	1,9mg/24h
12.67	2,4	+	+gris bleu	0	+++	24 mg/ 24 h	50 mg/ 24 h	-	-	ac.p. OH-PLA ±	rien	3,8mg/24h
12.67	2,4	+	+gris bleu	0	+++	23,1mg	45 mg/ 24 h	-	-	ac.p. OH-PLA ±	rien	1,26mg/ 24 h

les deux leucines sont dosées ensemble. Il y a environ 1/4 d'isoleucine (Beckman).
chromatographie sur papier.

Dans le but de tester la tolérance de notre malade, nous avons tenté de définir la quantité maximale de protides ingérée chaque jour, compatible avec l'absence de cétoacidurie.

L'enfant a donc été soumis à des régimes contenant des quantités croissantes de protides de 1,3 g/kg/24 h à 2,4 g/kg, avec étude simultanée de la DNPH - Cl₃Fe - aminoacidurie - cétoacidurie - des dérivés phénoliques et indolés et du 5 HIAA.

Comme on peut le voir dans le tableau II, les troubles biochimiques apparaissent pour un apport de 2,2 g/kg et sont alors absolument parallèles :
la DNPH se positive, en même temps qu'apparaissent cétoacidurie, aminoacidurie ramifiée, et acide para hydroxyphényllactique.

Par contre l'odeur n'est perçue que pour un apport de 2,4 g/kg.

Sous 1,7 g/kg on ne note aucun trouble.

C'est sur les données de cette étude qu'a été institué le régime prolongé apportant 1,7 g/kg, puis 1,4 g/kg.

C - Variations de l'aminoacidurie, et de l'aminoacidurie au cours de l'évolution.

1) Comme l'indique le tableau n° III, les taux des acides aminés ramifiés sanguins et urinaires sont très variables suivant l'apport protidique journalier et les diverses conditions cliniques intercurrentes. Six fois les taux sont trouvés très élevés, et ces dosages correspondent alors respectivement :

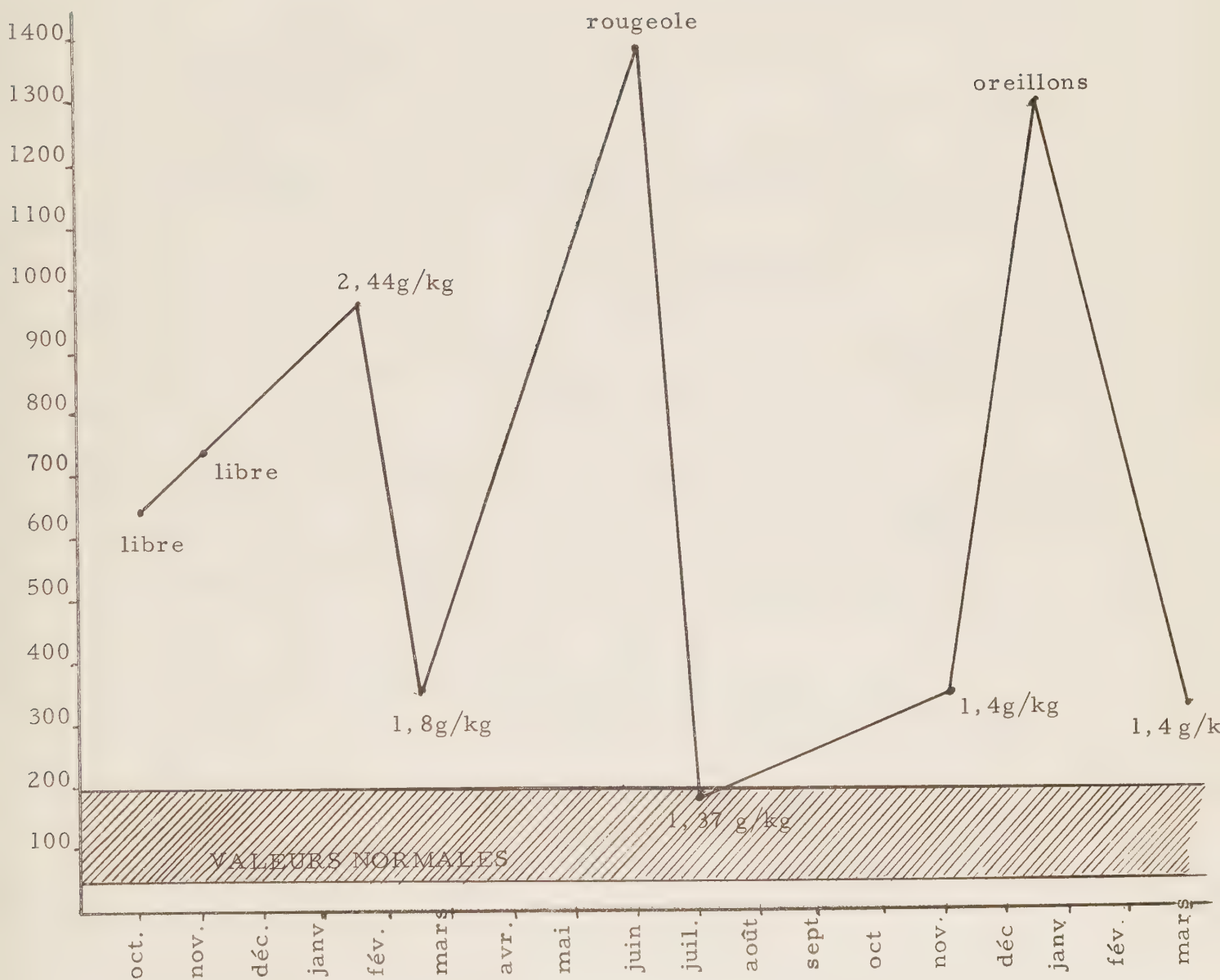
- 4 fois - A un régime trop riche en protide.
Le dosage du 25.3.68 est à cet égard intéressant, l'enfant recevant théoriquement 1,4 g/kg.
La constatation d'une élévation notable et paradoxale des acides ramifiés nous faisait découvrir une erreur diététique, l'enfant recevant en réalité 1,8 g/kg/24 h.
- 2 fois - A l'occasion de la rougeole et des oreillons, on note une ascension considérable malgré un apport protidique correct de 1,4 g/kg/24 h.

TABLEAU III

Dates	SANG μ mol/ml					URINES μ mol/g créatinine			
	val. n=250	leuc. 120	iso- leuc. 70	allo- i. leuc. 0	urée 5000	val.	leuc.	iso- leuc.	alk. i. leuc.
6.10.1967 régime libre	540	660	216	73		94	21	28	4,6
30.10.1967 régime libre	735	726	320	72					
10.1.1968 2,44 g/kg	908	980	463	99	5200	134	163	85	traces
12.2.1968 1,8 g/kg	392	339	160	27	2640	75,4	64	54,4	traces
25.3.1968 1,4 g/kg (en réalité 1,8 g/kg)	704	749	320	69	4355	113	116	70	traces
4.6.1968 rougeole	988	1386	616	158	3380	546	954	336	traces
24.6.1968 1,35 g/kg	215	133	77	8,6	2072				
26.9.1968 1,4 g/kg	414	347	101	25	2571				
17.12.1968 oreillons	1134	1310	446	52	5620	381	405	328	traces
4.3.1969 1,4 g/kg	370	323	184	62	1600	186	146	136	traces

Acides aminés ramifiés sanguins et urinaires au cours de l'évolution.

TABLEAU IV



Variations de la leucine plasmatique d'octobre 1968 à mars 1969.

Par contre, dans les périodes où l'enfant est bien portant et suit bien son régime, les taux sont subnormaux, voire absolument normaux, au point qu'il est impossible de faire le diagnostic de leucinose sur ces chromatographies.

2) Les variations des autres acides aminés.

L'ensemble des autres acides aminés paraît normal dans le sérum.

Cependant la glycémie et l'alanine sont en général faibles et leurs valeurs semblent grossièrement varier en raison inverse des taux des acides aminés ramifiés.

La lysine d'autre part reste toujours faible.

Dans les urines -

Les variations des acides aminés urinaires sont plus difficiles à interpréter que dans le sang.

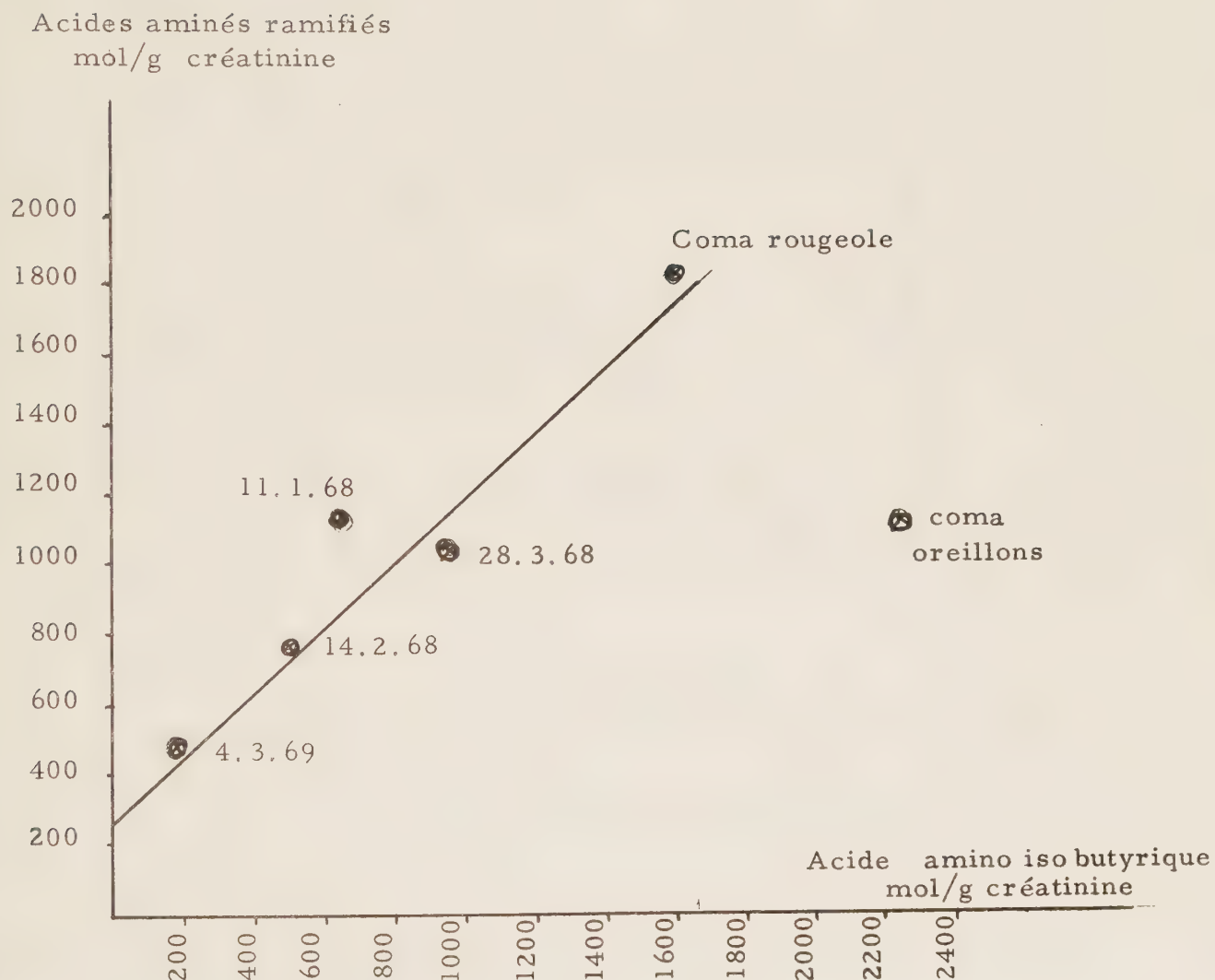
Il semble cependant y avoir une très bonne corrélation entre le taux de l'acide β amino iso butyrique et l'ensemble des acides aminés ramifiés urinaires.

Cette corrélation est également retrouvée avec les acides aminés ramifiés plasmatiques (voir tableau V).

3) Nous avons été frappés par l'étroite corrélation existant entre la variation du taux des acides aminés ramifiés, et celui de l'urée sanguine.

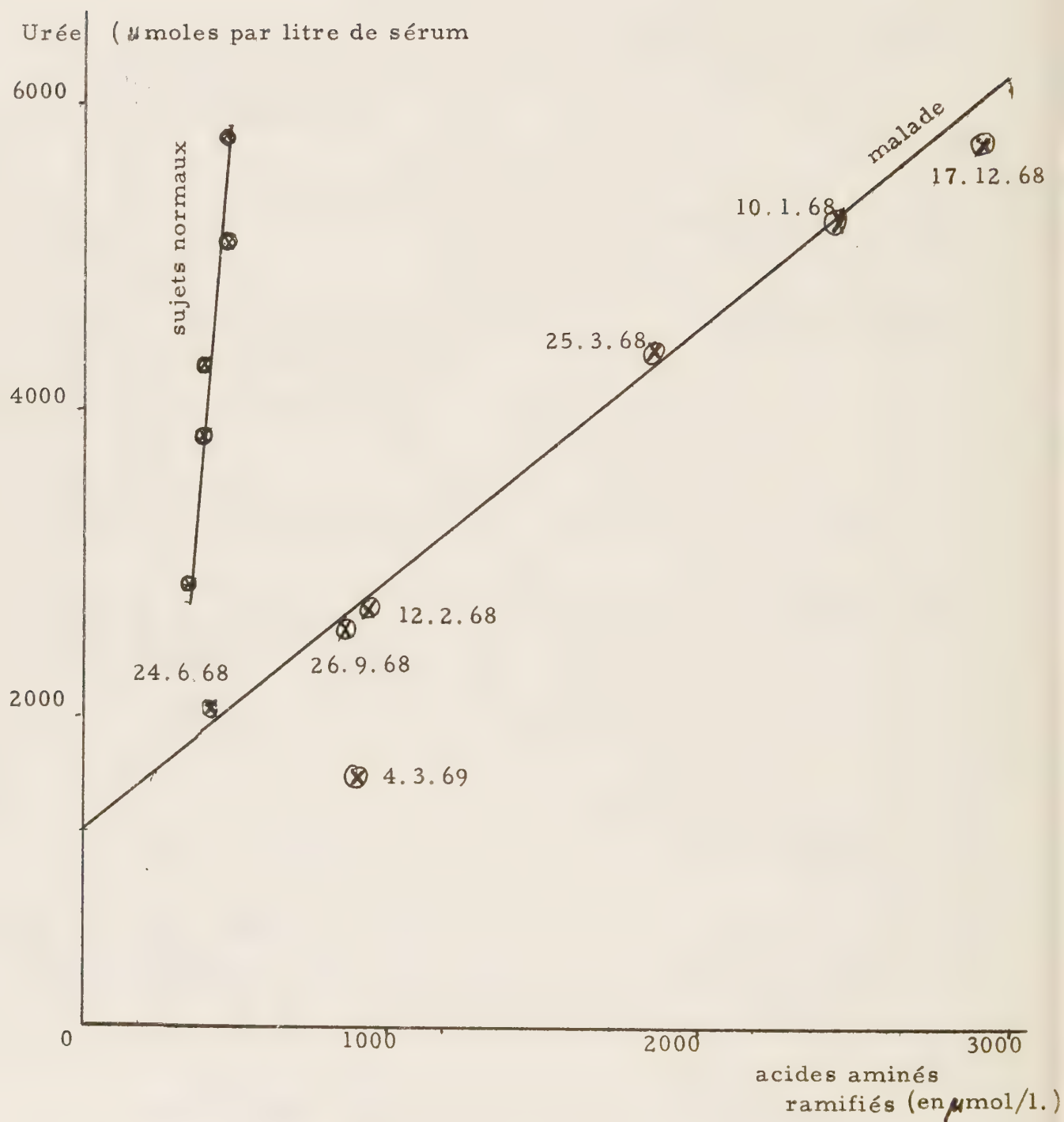
Le tableau VI illustre bien ce fait.

TABEAU V



Corrélation entre l'excrétion de l'acide β amino iso-butyrrique et celle des 3 acides aminés ramifiés.
(le dernier point correspondant au coma oreillons a été reporté ultérieurement et n'intervient pas dans le tracé de la droite)

TABEAU VI



Corrélation entre le taux de l'urée sanguine et celui des trois acides aminés ramifiés dosés sur colonne technicon. (Le point du 4.3.69 a été reporté ultérieurement et n'intervient pas dans le tracé de la droite).

D - Etude de l'activité décarboxylasique leucocytaire.
(Laboratoire du Professeur Agrégé Jérôme).

Nous avons mesuré à partir d'une préparation de leucocytes de notre malade, comparativement à une préparation identique chez un enfant témoin, l'activité de la décarboxylase de l'acide α céto-isovalérique dérivé de la valine ^{14}C carboxilique.

Mode d'expression

- Les résultats sont exprimés comme dans la technique décrite par Dancis (7) sous la forme d'un rapport entre le nombre de coups minutes provenant de l'activité du $^{14}\text{CO}_2$ libéré par la dégradation de la valine (Cf. technique), et le nombre de coups minutes résultant de la dégradation de l'isovalérate.

- On mesure dans le même examen deux "blancs" contenant uniquement les produits marqués sans leucocytes et qui donnent ainsi le bruit de fond résultant du $^{14}\text{CO}_2$ préexistant et non éliminé par l'acidification et la congélation décongélation sous vide qui ont été effectuées avant l'expérience. (cf. technique).

- Le nombre de coups obtenus pour les blancs est soustrait des valeurs trouvées chez le malade et le témoin.

- Le résultat final est exprimé en pourcentage de l'activité mesurée chez le témoin.

Résultats

- On trouve pour deux mesures différentes une activité enzymatique moyenne de 16 % de celle du témoin (14 % et 17 %).

- Cette activité enzymatique très abaissée mais non nulle a été mesurée à une période où les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires révélaient des concentrations ou une élimination normales.

- Comparativement les mesures effectuées sur deux leucinoses néonatales classiques (malades des Drs Frezal et Rey) révèlent une activité beaucoup plus faible (0,7 % et 7 %).

- Ces résultats sont en accord avec ceux de Dancis et de Goedde (7 - 16).

ETUDE GENETIQUE DE LA FAMILLE

Comme il a été dit au début de l'observation, l'interrogatoire ne retrouve dans la famille aucun antécédent marquant.

Les parents respectivement âgés de 47 ans (père) et 39 ans (mère) sont bien portants, non consanguins.

Un frère âgé de 15 ans est en bonne santé.

L'étude de l'arbre généalogique n'apporte rien de particulier.

Les méthodes qui peuvent être employées pour l'étude des hétérozygotes sont de deux types :

- Les épreuves de surcharge
 - . en leucine (30 - 31)
 - . en céto leucine (8)
 - . en leucine - isoleucine et valine (27 - 29)
- constituent une première approche.

On peut en rapprocher l'étude de l'excrétion de l'acide α céto glutarique de base, et après charge en leucine (50 - 57).

- Mesure de l'activité décarboxylasique par exploration isotopique au carbone marqué C 14
 - . soit du sang total (27)
 - . soit des leucocytes (15 - 17 - 3 - 7 - 8)

Cette méthode semble beaucoup plus sûre.

Nous avons étudié chez les parents et le frère de notre malade

- 1) L'élimination urinaire de l'acide α céto glutarique et des acides aminés ramifiés, dans les conditions basales.
- 2) La décarboxylase leucocytaire,

I/ Etudes des urines de la famille

Cette étude ne nous a rien montré d'anormal (tableau VII).

TABLEAU VII

FAMILLE de Stéphane TROJEAN

URINES

	Odeur	FeCl ₃	DNP	acides aminés	acides alpha cétoniques	Indoles ILA	5 H.I.A.A
Père	0	0	0	normal	pas d'augmentation d'ac. α céto-glutarique	0	7,3mg/24h
Mère	0	0	0	normal	pas d'augmentation d'ac. α céto-glutarique	0	6,5mg/24h
Frère	0	0	0	normal	pas d'augmentation d'ac. α céto-glutarique	0	8,5mg/24h

Elimination urinaire de l'acide α céto glutarique et des acides aminés ramifiés dans les conditions basales.

2) Etude de la décarboxylase leucocytaire.

Cette étude est actuellement en cours.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

A propos de cette observation très particulière, nous avons repris l'ensemble des cas de leucinose actuellement publiés, en recherchant spécialement ceux présentant des analogies avec notre malade.

Nous avons retrouvé 10 fois de telles analogies sur 55 observations revues.

Il s'agit :

- Des deux cas de Morris (39 - 40)
(- Pediatrics 1961, 28, 918-923 - Journal Lancet 1964, 86, 149-152)
- Des deux cas de Kiil et Rokkones (23)
(Acta paediatrica 1964, 53, 356-364)
- Du cas n° 1 de Lonsdale (31)
(Am J. dis. Child 1963, 106, 258-266)
- Du cas de Durand (12)
(Pédiatrie 1965, 20, 147-152)
- Du cas n° 3 de Donnell (11)
(AMA, 1967, 113, 60-63)
- Du cas de O'Brien cité par Menkes (48)
(Year Book pediatric 1962-1963, 69-70)
- De deux cas cités par Goedde (16)
(6ème Symposium étude des erreurs innées du métabolisme, Zurich 24.6.68).

Seuls ont été analysés les cas de Morris, Kiil, Lonsdale, Durand et Donnell.

Nous n'avons pu avoir communication des observations de O'Brien et de Goedde. Nous avons eu en outre récemment connaissance de l'existence d'un autre malade suivi par le Docteur Peralta Serrano de Madrid (communication personnelle Docteur Boisse).

Nous rapportons ici résumées ces diverses observations.

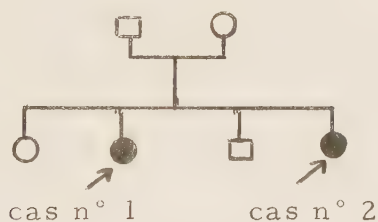
Observations de MORRIS (39 - 40 - 7)

- Cas n° 1 (40)

Il s'agit d'une petite fille née en septembre 1957 au terme d'une grossesse normale. Accouchement sans incident.

Le père 30 ans, la mère 27 ans, sont bien portants non consanguins.

Deux autres enfants - une fille née en 1956, et un garçon né en 1958 - sont en bonne santé. Une quatrième enfant née en 1959 sera reconnue porteuse de la maladie à l'âge de 10 mois (cas n° 2).



On ne signale aucun incident jusqu'à l'âge de 15 mois. Le développement staturo-pondéral et psychomoteur sont normaux.

A 15 mois fait une otite bilatérale traitée par paracentèse et antibiotiques.

Nouvelle otite à 16 mois accompagnée d'une ataxie, qui va persister après la guérison.

36 heures avant sa première hospitalisation, apparaît un état léthargique qui s'aggrave rapidement jusqu'au coma.

L'examen montre à l'entrée :

- Une enfant bien développée, peau claire, yeux bleus, cheveux blonds.
- Présentant un état de coma avec persistance d'une réponse aux incitations douloureuses, une hyporeflexie tendineuse, quelques mouvements choréiques des extrémités, pupilles dilatées, cri aigu.

- Il existe une otite gauche qui sera paracentésée.

La température est à 38°8.

- Le reste de l'examen est normal, en particulier le F.O. et la ponction lombaire.

L'examen des urines au lit ne montre rien de spécial, notamment pas d'acétonurie.

l'E.E.G. est normal.

Il n'y a pas de ionogramme mentionné dans l'observation.

Traitée par perfusion d'antibiotiques, l'enfant sort de son coma en 24 heures.

Elle quitte l'hôpital 7 jours plus tard en parfaite santé.

Elle est réhospitalisée à deux reprises en février (17 mois) et juillet (22 mois) 1959, pour des épisodes d'ataxie avec instabilité à la marche et irritabilité coïncidant d'après les parents avec des éruptions dentaires.

La mère a noté à plusieurs reprises des secousses motrices des membres accompagnant les phases d'ataxie.

Durant l'hospitalisation de juillet l'enfant fait une convulsion clonique avec dysrythmie généralisée à l'E.E.G. Une ventriculographie est alors effectuée, qui est normale.

Durant ces deux séjours l'enfant est perfusée par du sérum glucosé et tout rentre dans l'ordre en l'espace de 48 heures.

A 24 mois (septembre 1959) l'enfant est à nouveau hospitalisée pour un épisode identique associant irritabilité, léthargie puis semi-coma.

On note cette fois une odeur particulière évoquant le sirop d'érable et émanant de l'enfant ; cette odeur est rétrospectivement reconnue par les parents qui l'avaient observée à diverses reprises durant les périodes d'ataxie.

Les examens d'urines montrent alors une acétonurie +++ et surtout une réaction à la DNPH très fortement positive, correspondant à une cétoacidurie caractéristique et massive.

Par la suite l'enfant est revue à deux ou trois reprises pour des épisodes périodiques d'ataxie toujours accompagnés de l'odeur caractéristique des urines (d'autant plus forte que l'accès est plus sévère), et d'une céto acidurie considérable. Entre les accès l'examen des urines est absolument normal.

Un essai de traitement à la pyridoxine est entrepris sans résultat.

Au début de 1960, l'enfant est alors soumise à un régime restreint en protides. A partir de ce moment les accès disparaissent.

En 1967 elle était âgée de 9 ans. Son développement staturo-pondéral et psychomoteur étaient parfaitement normaux.

- Cas n° 2 (39)

Il s'agit de la sœur cadette de la précédente, née en septembre 1959.

Parfaitement bien portante jusqu'à l'âge de 10 mois.

En raison de la leucinose connue chez sa sœur aînée, deux chromatographies des acides aminés urinaires sont effectuées systématiquement à l'âge de 2 mois et de 9 mois. Elles sont toutes deux normales.

A 10 mois 1/2, à l'occasion d'une petite infection respiratoire, l'enfant devient irritable et ataxique.

Le diagnostic de leucinose est alors porté sur la constatation d'une cétoacidurie et aminoacidurie caractéristique.

L'épisode régresse rapidement en deux à trois jours.

Durant les 9 mois suivants, l'enfant est à peu près normale hormis quelques accès très minimes d'irritabilité et ataxie.

A 19 mois, au décours d'un voyage en voiture avec augmentation importante de son apport de lait, elle devient irritable, ataxique puis semi-comateuse.

L'épisode régresse en trois jours sous perfusion.

Durant les 6 mois suivants, elle reste très irritable, crie souvent la nuit, a une démarche incertaine.

A 25 mois on entreprend un régime pauvre en leucine, qui fait disparaître les symptômes.

Son développement staturo-pondéral et intellectuel sont alors normaux comparativement à ses frères et sœurs.

Durant l'année 1963-1964 elle fait plusieurs épisodes respiratoires infectieux avec otites sans incident.

En février 1964 elle subit une amygdalectomie, compliquée d'une hémorragie nécessitant une transfusion de 500 ml de sang.

24 heures plus tard apparaît un état semi-comateux avec alternance d'hypo et d'hypertonie. Il n'y a pas signe de localisation. F.O. et P.L. sont normaux. L'état s'aggrave rapidement et le 4ème jour elle doit être intubée et ventilée. Elle décède le 7ème jour âgée de 4 ans 5 mois.

L'autopsie révèle un épanchement péritonéal d'odeur sucrée, et un oedème cérébral.

Cas de KIIL et ROKKONES (23 - 7 - 16)

Kiil et Rokkones ont rapporté deux cas dans une même famille :

- le premier chez une petite fille de 16 mois
- le deuxième chez son frère aîné âgé de 8 ans.

- Cas n° 1

Il s'agit d'un deuxième enfant née en juin 1961 au terme d'une grossesse normale, de parents bien portants, tous deux âgés de 35 ans, non consanguins.

Elle est admise dès la naissance en pédiatrie pour cyanose et détresse respiratoire néonatale attribuée à l'administration de dolosal à la mère pendant le travail. Elle récupère complètement en quelques heures.

De l'âge de 6 mois à son entrée à l'hôpital à 16 mois, elle fait à plusieurs reprises des otites purulentes spontanément perforées avec fièvre élevée, toujours parfaitement supportées.

48 heures avant son entrée à l'hôpital, à l'occasion d'une nouvelle otite purulente, alors qu'elle est apyrétique, elle fait une "crise" hypertonique, corps raidi en opisthotonos de durée égale à 3 à 4 minutes.

Cette crise va se répéter une vingtaine de fois dans la journée, tandis que l'enfant devient de plus en plus léthargique.

L'examen à l'entrée montre un enfant de 16 mois en bon état de nutrition, teint clair, cheveux blonds, yeux bleus.

Il existe un état de coma avec persistance d'une réponse aux stimulus douloureux.

On note une otite purulente droite. La température est normale. Le L.C.R. est normal. L'E.E.G. montre une faible activité sans signe focal.

Surtout existe une acidose métabolique (R.A. 7 mcq) et une hypokaliémie (2,9 mcq), une cétonurie à la réaction de Gerhard, et une albuminurie.

Le lendemain de son admission alors qu'elle est toujours comateuse on note une odeur forte et spéciale des urines comparée au curry ; une chromatographie des acides aminés urinaires montre une excrétion élevée de Leucine et Valine et une tache importante interprétée comme de la méthionine.

Elle reste inconsciente trois jours pendant lesquels elle présente à plusieurs reprises des crises convulsives toniques et cloniques avec spasmes de torsion des extrémités. Elle est traitée par perfusion de sérum glucosé, lactate de Na et Luminal chloral.

Le quatrième jour l'enfant a complètement récupéré. L'odeur des urines a disparu. Elle sort du service quelques jours plus tard.

Elle est réadmise 48 heures après sa sortie pour nouvelle otite bilatérale avec fièvre à 39°. Cette fois l'évolution est simple, il n'est pas noté d'odeur des urines.

Elle sort avec un régime restreint en lait, et suppression totale de celui-ci pendant les périodes de fièvre.

Revue à l'âge de 28 mois (en 1964) elle a un développement psychomoteur et staturo-pondéral tout à fait normal. Les parents ont noté à trois reprises l'odeur des urines alors que la température était normale.

Inversement elle a eu 40° à deux reprises sans odeur particulière. La chromatographie des acides aminés urinaires a été normale à plusieurs examens.

- Cas n° 2

Il s'agit du frère aîné de 6 ans du cas précédent, né en mars 1955, à terme sans incident après une grossesse normale.

Hospitalisé à l'âge de 8 mois pour otite purulente avec fièvre à 39°, diarrhée, vomissements.

Une P.L. est alors pratiquée qui montre une hyperalbuminorachie à 0,99 sans hypercytose.

Hormis les vomissements aucun signe ne suggère une atteinte du système nerveux central. L'E.E.G. est normal. Une deuxième P.L. faite avant la sortie montre une albumine normale à 0,19.

Il est réadmis en janvier 1963 à l'âge de 8 ans pour suspicion de méningite.

Hormis quelques épisodes de bronchite hivernale l'année précédente il a été jusque là en parfaite santé physique et intellectuelle. Il est considéré par son professeur comme un des élèves les plus brillants de sa classe.

Trois jours avant l'admission il se plaint de céphalées et de douleurs gastriques avec fièvre à 39°.

Les jours suivants, il vomit à plusieurs reprises, refuse toute nourriture, et devient peu à peu léthargique.

L'examen à l'entrée montre un enfant de 8 ans en bon état, yeux bleus, teint clair, cheveux blonds. Il est dans un semi-coma avec cris aigus intermittents, fréquents spasmes de torsion des extrémités, pupilles dilatées mais réagissant à la lumière.

La température est normale, la respiration rapide évoque une acidose. Le L.C.R. est normal. L'E.E.G. montre une faible activité sans signe focal.

Surtout existe une acidose métabolique (R.A. = 9 mcq) sans autre perturbation du ionogramme.

La glycémie est normale.

L'examen des urines montre une acétonurie ++, surtout une odeur forte identique à celle de la sœur 4 mois plus tôt.

Les examens complémentaires confirment le diagnostic de leucinose : augmentation massive dans le sang et les urines des acides aminés ramifiés (leucine, valine, isoleucine) et de leurs cétoacides correspondants.

Malheureusement l'évolution va être rapidement catastrophique : malgré la perfusion et l'équilibration de l'acidose, l'enfant sombre en effet dans un coma profond avec convulsions subintrantes ne répondant pas au traitement. Il apparaît un encombrement respiratoire, puis une apnée prolongée qui va nécessiter intubation puis trachéotomie et ventilation artificielle.

L'enfant décède au 5ème jour de son coma au cours d'un collapsus avec défaillance cardiaque aiguë.

Autopsie -

On ne trouve rien de significatif, hormis le cerveau œdématisé pesant 1.780 g. Il n'existe aucune grosse lésion macroscopique de la substance blanche ou grise.

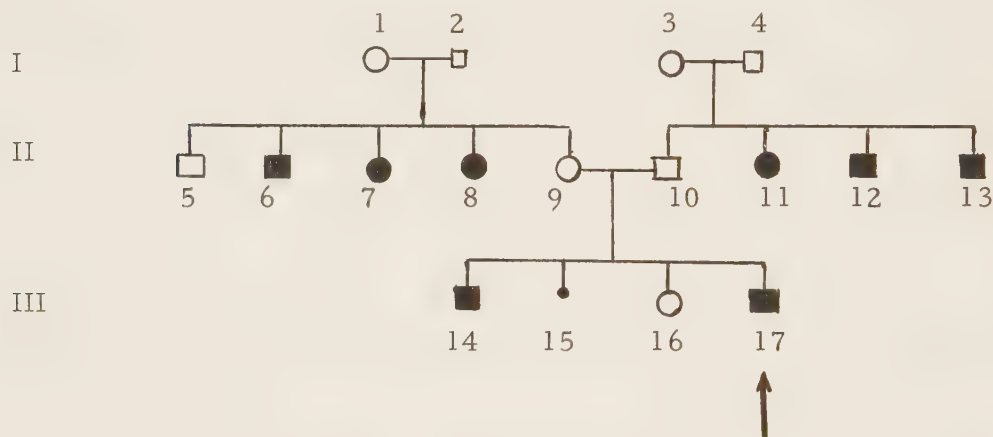
Par contre l'examen microscopique met en évidence une dégénérescence spongieuse considérable des couches profondes du cortex.

Il n'y a pas de lésion de l'hippocampe. Au niveau du cervelet existe une pannécrose de toute la couche des cellules granuleuses.

Cas de LONSDALE (31)

Il s'agit d'un garçon parfaitement bien portant jusqu'à l'âge de 18 mois où il est admis à l'hôpital pour hypotonie, trouble de l'équilibre et de la marche survenus plusieurs jours après une chute accidentelle sur le crâne.

C'est le troisième enfant de parents bien portants non consanguins. L'arbre généalogique est cependant particulièrement chargé :



- 6 : Décédé au 4ème jour de la vie dans un tableau de convulsions.
- 7 : Décédé à 14 mois. Présentait des convulsions et n'avait jamais eu un développement normal.
- 8 : Décédé à la naissance - cause inconnue.
- 11 : Décédé dans l'enfance - cause inconnue
Semble avoir été normale jusqu'à sa mort.
- 12 : Décédé à 18 mois d'une méningite.
- 13 : Décédé à 2 ans d'une double pneumonie.
- 14 : Frère du propositus décédé à 11 mois d'une pneumonie et otite bilatérale. N'avait jamais été normal et présentait un retard du développement et une constipation opiniâtre.
Il aurait eu une odeur particulière des urines.

15 : Avortement spontané.

16 : Soeur du propositus - bien portante.

L'enfant est tout à fait normal jusqu'à 17 mois hormis une constipation chronique. Le développement psychomoteur est satisfaisant (marche à 15 mois).

A 17 mois, l'enfant fait une chute sur le crâne du haut de sa voiture. Quelques heures plus tard apparaissent des troubles de la gestulation, une hypotonie des membres supérieurs, une démarche incertaine avec par moments une incapacité totale à la station debout.

L'enfant est hospitalisé.

L'examen à l'entrée montre :

- Des troubles de la conscience (enfant absent) avec aspect figé du visage, une irritabilité, une impossibilité à s'asseoir seul.
- Les R.O.T. sont diminués mais symétriques. Il existe un babinski bilatéral.
- Le F.O. est normal. L'examen O.R.L. découvre une otite purulente à droite.

L'enfant va rester hospitalisé pendant un mois au cours duquel on observera une alternance de périodes de léthargie et de conscience relativement normale, avec irritabilité persistante.

De nombreux examens complémentaires sont pratiqués qui éliminent notamment un hématome intracrânien (ponction sous-durale - encéphalographie gazeuse - P.L. - E.E.G.) et une myasthénie évoquée en raison de l'aspect figé du faciès (Test à la prostigmine normal). Par contre un Phenistix pratiqué en routine s'avère franchement positif alors que le dosage de l'acide phénylpyruvique urinaire montre un taux inférieur à 15 mg pour 100 cm³.

L'enfant est transféré dans le service du Dr Lonsdale pour complément d'investigations.

On note essentiellement à l'examen clinique une ataxie axiale dans la station assise, une hypotonie généralisée, avec ptosis bilatéral des paupières, et un signe de Babinski bilatéral. Un observateur note alors une odeur douceâtre des urines rappelant celle du sirop d'érable, mais cette constatation n'est pas retenue.

Les examens complémentaires de routine sont négatifs (ionogramme, examen des urines), hormis la constatation d'une glycémie à 0,32 qui fait alors envisager le diagnostic d'hypoglycémie, et entreprendre une étude de la régulation glycémique.

Celle-ci va montrer :

Un cycle glycémique, une épreuve de jeûne, une hyperglycémie orale, et un test au glucagon normaux.

Une épreuve à la leucine est alors réalisée suivant le protocole de Mabry et al apportant 150 mg/kg de leucine par voie orale soit une quantité totale de 1,230 mg.

Cette épreuve entraîne une chute significative de la glycémie, (de 1,30 g à 0,70) mais sans aucune manifestation clinique concomitante en particulier sans trouble de la conscience ni signe neurologique.

Le lendemain matin suivant cette épreuve, l'enfant subit une biopsie rectale sous anesthésie générale, dans l'hypothèse d'une maladie de surcharge.

Au décours de cette anesthésie, persistent des troubles de la conscience. 12 heures plus tard apparaissent des vomissements noirâtres, tandis que l'enfant devient semi-comateux, inerte, extrémités froides, respiration irrégulière. Il existe un clapotement abdominal à la succussion.

L'ionogramme objective une acidose métabolique (pH 7,20 R.A. 6,3 mcq).

On a alors connaissance des résultats de la chromatographie des acides aminés urinaires qui avait été pratiquée avant l'étude de la régulation glycémique.

Il existe une aminoacidurie ramifiée caractéristique (augmentation de la leucine, isoleucine, valine).

Cependant l'état de l'enfant empire rapidement. Il apparaît une apnée avec cyanose obligeant à l'intubation et ventilation artificielle.

Le coma est profond. L'odeur de sirop d'érable caractéristique apparaît alors évidente dans les urines.

L'enfant décède deux jours après le début du coma, 5 semaines 1/2 après le début des symptômes.

Il n'est pas fait mention de constatation nécropsique.

Cas de DURAND (12)

Bien que très différent sur le plan clinique, des cinq observations précédentes, ce cas nous a paru présenter néanmoins certaines parentés avec notre malade dans la mesure où les anomalies biochimiques caractéristiques évoluent de façon intermittente parallèlement aux infections intercurrentes.

Voici cette observation très brièvement résumée :

Le début des troubles remonte aux premiers mois de la vie. L'enfant se présente alors porteur d'un retard mental important et d'un retard considérable de la motricité.

Il est hospitalisé à l'âge de 2 mois pour broncho-pneumonie, à 3 mois pour otite, puis à 26 mois dans le service du Pr Durand pour irrégularité du rythme respiratoire avec cyanose.

Son niveau mental et moteur est alors jugé égal à celui d'un enfant de 10 mois.

Le diagnostic de leucinose orienté par la perception d'une odeur de sucre brûlé des urines est porté sur la constatation d'une leucinurie et isoleucinurie anormale sur la chromatographie sur papier, avec excrétion d'une importante quantité d'acide α céto isocaproïque (cétoleucine) et de modestes quantités d'acide α céto isovalérique (cétovaline), à la chromatographie sur papier des céto-acides urinaires.

Néanmoins ces anomalies ne sont pas retrouvées de façon constante au cours des 6 mois d'hospitalisation. L'évolution va en effet se faire par poussées cliniques et biologiques au cours desquelles les anomalies sont évidentes, entrecoupées de périodes de normalisation biologique. Une charge en leucine sera pratiquée dans une période de rémission et n'entraînera pas de modification significative.

Ce garçon originaire du sud de l'Italie était toujours en vie en 1967 et était alors âgé de 5 ans 1/2.

Une sœur âgée de 10 mois en 1965 présente des convulsions avec une leucinurie isoleucinurie au moment des crises tonico-cloniques.(34)

Cas de DONNELL (11 - 53)

Comme pour le cas de Durand, la symptomatologie est là encore quelque peu différente de notre observation par l'existence d'un retard psychomoteur franc à l'âge de 11 mois, l'évolution mortelle avant un an, et surtout l'existence d'une hypoglycémie offrant par contre certaines similitudes avec le cas décrit par Lonsdale.

Néanmoins le caractère tardif des troubles, leur possible évolution cyclique durant les 6 premiers mois de la vie, nous ont incité à exposer ici son observation.

Il s'agit d'une fille née de parents bien portants non consanguins. Son père médecin, note de façon intermittente une odeur douceâtre des urines et une acétonurie durant les 6 premiers mois de la vie.

A 6 mois, elle est hospitalisée pour investigations systématiques. Elle n'est pas alors considérée comme sévèrement retardée. L'examen neurologique montre une discrète hypertonie des extenseurs et un clonus du coude droit. Une chromatographie des acides aminés urinaires est pratiquée : elle est normale.

La glycémie est à 0,68. Sa sœur aînée âgée de 5 ans 1/2 étant porteuse d'une hypoglycémie, idiopathique et retardée mentale, on pratique alors à titre systématique plusieurs épreuves de tolérance : hyperglycémie orale, test à la caséine, et test à la L-leucine.

Cette dernière épreuve n'entraîne pas de chute significative de la glycémie (0,55 à 0,45). Aucune modification de l'état clinique n'est mentionné dans l'observation au cours de cette épreuve.

Finalement l'enfant sort sans diagnostic.

De 6 à 11 mois, elle présente des périodes d'irritabilité avec acétonurie intermittente. Son développement psychomoteur paraît retardé.

Elle est réhospitalisée à 11 mois (en 1959) au Children's Hospital de Los Angeles.

L'examen clinique montre alors un retard sévère. Le deuxième jour de son hospitalisation, elle fait une crise convulsive qui se répètera pas par la suite.

La glycémie pendant la crise est à 0,34.

Durant les 15 jours suivants, la détermination triquotidienne de la glycémie va mettre en évidence à plusieurs reprises des valeurs très basses ($< 0,40$) lors des dosages du matin à jeun. Il existe une acétonurie épisodique. Un test à l'épinéphrine est normal.

Le diagnostic supposé est alors celui d'hypoglycémie idiopathique. Une hypoglycémie leucine sensible n'est pas envisagée du fait du précédent test normal.

On entreprend dès lors un traitement par les corticoïdes qui ne modifie en rien les taux de la glycémie. Par ailleurs l'état clinique loin de s'améliorer, se détériore : l'enfant est très irritable et présente un opisthotonos intermittent.

Bien que l'hypothèse d'une leucinose ne soit pas retenue étant donné son âge, l'absence d'odeur des urines, et la chromatographie des acides aminés urinaires normale cinq mois plus tôt, un nouvel examen (chromatographie sur papier) est néanmoins pratiqué. Il montre l'acido-urée caractéristique, confirmée par une chromatographie sur colonne des acides aminés plasmatiques (53).

Avant qu'on ait le temps de stopper les corticoïdes et le régime riche en protides, l'enfant présente sur ces entrefaites une série de crises convulsives et meure brusquement.

Autopsie - (53)

Pas de modifications macroscopiques notables.

L'examen microscopique du cerveau montre une substance grise normale. Il existe une spongiose de la substance blanche.

Il est à noter que la sœur aînée de cette malade retardée mentale et porteuse d'une hypoglycémie idiopathique, avait également une leucinose, comme cela fut démontré par une chromatographie sur papier des acides aminés urinaires une fois connu le diagnostic chez sa sœur cadette.

Cette enfant fut dès lors soumise à un régime diététique et était encore en vie à l'âge de 13 ans en 1967 quoique très sévèrement retardée. (11 - 53).

Son retard psychomoteur s'était constitué dès les premiers mois de la vie, puisqu'on notait dès les premières semaines une irritabilité et une attitude en opisthotonos intermittente, et l'absence de poursuite oculaire à 5 mois.

A 2 ans 1/2 le père avait noté une odeur douceâtre des urines avec acétonurie, contemporaine de crises convulsives à répétition qui avaient été mises sur le compte d'une hypoglycémie épisodique.

Cas de O'BRIEN cité par MENKES (48)

Menkes commentant l'observation n° 1 de Morris cite un cas analogue à symptomatologie intermittente observé par O'Brien du Neurological Institute of New-York.

Il ne nous a pas été possible de consulter cette observation.

Cas cités par GOEDDE (16)

Goedde a étudié la décarboxylase leucocytaire de 4 malades présentant une leucinoase à manifestations intermittentes.

Parmi ceux-ci, deux sont les malades de Kiil et Rokkones dont les observations sont analysées dans ce travail. Les deux autres appartiennent respectivement à une famille norvégienne et à une famille allemande. Là non plus, il ne nous a pas été possible d'en consulter les observations.

Auteur	1 Propositus	2 Morris I	3 Morris II	4 Kiil I
Sexe	♂	♀	♀	♀
lèresmanifestations cliniques	16 mois	16 mois	10 mois	16 mois
Episode déclenchant	Otites - rougeole - oreillons - jeûne	Otites Eruption dentaire	Infect. respiratoire - apport protéique amygdalectomie	Otites purulentes - Fièvre élevée
Tr. digestifs	vomissements	0	0	0
Ataxie	++	++	++	0
Tr. conscience (torpeur - coma)	++	++	++	++
S. neuro.	Hypotonie Accès d'hypertonie	Hypotonie	Hypotonie Accès d'hypertonie	Hypotonie Accès d'hypertonie
Convulsions	0	++	0	++
Dév ^t . psycho-moteur	QD 70	Normal	Normal	Normal
E. E. G.	Normal	Dysrythmie généralisée	-	Faible activité
Odeur urines	++	++	-	++
Acidocétose	++	++	-	++
Hypoglycémie	0	-	-	-
Acides cétoniques DNPH	++	++	++	++
Acides aminés Sang	++	++	++	++
Urines	++	++	++	++
Nbre des accès (avec perte de la conscience)	5	2	2	1
Symptomato. intercritique (irritabilité- instabilité)	++	0	++	0
S. bio. intercritiques	++	0	-	0
Régime hypoprotidique (âge d'institution)	39 mois	28-29 mois	25 mois	17 mois
Etat actuel (à la date de la publication)	4 ans 9 mois Bien portant	9 ans en 1967 Normale	Décédée à 4 ans 5 mois	28 mois en 1964. Normale
Décarboxylase leucocytaire		10 % (Dancis)		20 % (Dancis)

Tableau synthétique des observations analysées

5 Kill II	6 Lonsdale	7 Durand	8 Donnell	9 Goedde I	10 Goedde II
♂	♂	♂	♀		
8 ans	17 mois	premiers mois	5 à 6 mois ?		
Céphalée - Fièvre à 39°	Chute sur le crâne - otite purulente - anesthésie générale	Broncho- pneumonie otite - troubles respiratoires			
vomissements ++	vomissements noirâtres	-	-		
0	++	-	-		
++	++	-	-		
Spasmes de torsion des extrémités	Hypotonie Babinski bilatéral	Retard moteur	Hypertonie des ext. clonus du coude		
++	0	-	++		
> Normal	Normal	QD 40	Retard sévère		
Faible activité	Normal	Lent. Irrégulier	-		
++	++	++	++		
++	++	-	++		
0	++	-	++		
++	-	++	-		
++	-	-	++		
++	++	++	++		
1	1	? plusieurs	-		
0	++	Retard psycho-mot.	++		
0	0	0	0		
0	0	0	0		
Décédé à 8 ans	Décédé à 18 mois	5 ans 1/2 en 1967	Décédée à 13 mois		
				0 (Goedde) (aucune activi- té enzymat. décelable	3 à 4 % (Goedde)

ANALYSE DES OBSERVATIONS

L'étude de ces dix cas comparativement à celui de notre malade nous a permis de dégager une symptomatologie clinique et biologique remarquable, très différente de celle observée habituellement dans la leucinose.

Nous nous proposons d'en reprendre ici l'analyse systématique en en étudiant successivement :

- Les circonstances étiologiques
- La symptomatologie clinique
- La symptomatologie biochimique spécifique
- L'anatomo-pathologie
- La thérapeutique
- La génétique.

Notre intention n'étant pas celle de reprendre l'étude systématique de la leucinose dont il existe de nombreuses et excellentes revues générales (5 - 46 - 24 - 13 - 42 - 49 - 34), mais seulement de souligner les originalités d'une forme particulière, nous n'envisagerons que rapidement les aspects n'apportant aucune nouveauté à la maladie.

I - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

1) La répartition géographique n'apporte rien de particulier, les cas étant d'ailleurs trop peu nombreux pour qu'il soit possible d'en tirer une conclusion.

- Il existe outre notre malade français
- 4 cas américains de race blanche
(Morris - Lonsdale - Donnell)
- 3 cas norvégiens (Kiil - Goedde)
- 1 cas allemand (Goedde)
- 1 cas italien (Durand)
- et le cas d'O'Brien, américain, dont nous ne connaissons pas la race.

2) La maladie frappe les deux sexes, puisque dans les huit observations étudiées, on rencontre 4 garçons et 4 filles.

3) Dans quatre cas on note deux sujets atteints au sein d'une même fratrie:

- Famille de Morris : sur 4 enfants = 2 filles
- Famille de Kiil : sur 2 enfants = 1 fille et 1 garçon
- Famille de Durand : sur 5 enfants = 1 garçon et 1 fille
- Famille de Donnell : sur 2 enfants = 2 filles.

Soulignons d'emblée que dans tous les cas le type de l'atteinte clinique est toujours identique au sein de la même fratrie.

On ne voit jamais coexister une forme tardive à évolution intermittente, avec une forme néonatale rapidement mortelle.

De la même façon la revue d'une quarantaine d'observations classiques de leucinose néonatales nous conduit à la même constatation. Ce fait déjà noté par plusieurs auteurs et en particulier par Mme Olivennes (49), a une très grande importance pour l'interprétation génétique de la maladie. Nous y reviendrons plus longuement lors de l'exposition de ce chapitre.

4) Dans aucun cas n'existe de consanguinité.

Les parents sont tous bien portants. Leur âge au moment de la conception, dans le cas où il est mentionné, oscille entre 47 ans (père de notre malade) et 27 ans, mère des enfants observés par Morris.

La grossesse s'est toujours déroulée sans incident, de même que l'accouchement, à l'exception du cas de Lonsdale où une administration de dolosal pendant le travail occasionnait chez le nouveau-né des troubles respiratoires très transitoires.

II - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Elle retiendra beaucoup plus longuement notre attention en raison de sa profonde originalité par rapport à la forme classique.

Elle est très schématiquement caractérisée par :

- 1) Un début très retardé des symptômes, chez un enfant au développement psychomoteur normal ou subnormal.
- 2) La survenue par "accès" d'ataxie, irritabilité et à un degré de plus de coma acidocétosique au cours desquels apparaissent l'odeur caractéristique des urines et les anomalies biochimiques spécifiques.
- 3) L'existence constante d'une cause déclenchante intercurrente, généralement infectieuse.
- 4) L'évolution cyclique vers la répétition des accès entre lesquels l'enfant apparaît sain.
- 5) La possible survenue de la mort au cours de n'importe quel accès (y compris au cours du premier).

I/ Date d'apparition des premiers symptômes.

Si l'on fait abstraction des observations de Durand et de Donnell qui sont un peu particulières et mal définies sur ce point, on note que les premiers signes de la maladie sont apparus entre 10 mois (Morris II) et 8 ans (Kiil II), avec un maximum de fréquence à 16-17 mois (observation personnelle, Morris I, Kiil I, Lonsdale).

1. Ce début très retardé des premiers signes, par rapport à la naissance constitue le premier point original de cette forme clinique de leucinose. En aucun cas l'âge trop avancé et l'absence d'antécédent clinique ne permet donc d'éliminer ce diagnostic.

2. Nous n'avons pas noté de parallélisme entre la sévérité de l'évolution et l'âge de début de la maladie.

Le cas n° 3 (Morris) entré dans sa maladie à l'âge de 10 mois est décédé à 4 ans et 5 mois lors de son 2ème accès.

Le cas n° 6 (Lonsdale) est mort à 17 mois lors de sa première et unique poussée. De même pour le malade n° 5 (Kiil II) décédé à l'âge de 8 ans.

Parmi les sujets survivants, notre malade entré dans sa maladie à 16 mois a fait jusqu'ici cinq poussées. Il est actuellement âgé de 4 ans 9 mois.

Le n° 2 (Morris) âgé en 1967 de 9 ans avait fait également sa première crise à 16 mois, et n'a présenté que deux poussées. De même le malade n° 4 (Kiil) âgé de 28 mois en 1964, n'a présenté qu'une seule et unique poussée à l'âge de 16 mois.

2/ Les épisodes déclenchants.

Les accès de la maladie coïncident à l'évidence avec une agression intercurrente.

-A- Cette agression correspond :

- 1) Le plus souvent à une infection caractérisée
 - Otite purulente (cas 1 - 2 - 4 - 6 - 7)
 - Infection pulmonaire (cas 3 - 7)
 - Rougeole et oreillons (cas 1).

Dans un cas existait une fièvre à 39° avec céphalée, douleurs abdominales ayant fait évoquer une méningite mais la P.L. était normale (cas 5). Enfin dans le cas n° 2, lors de plusieurs épisodes d'ataxie simple sans coma, on ne trouvait aucune anomalie précise hormis une poussée dentaire.

- 2) Mais d'autres agressions peuvent être en cause
 - Jeûne prolongé au décours d'une intervention chirurgicale (cas 1)
 - Augmentation notable de la ration de lait lors d'un voyage en voiture (cas 3)
 - Amygdalectomie suivie d'hémorragie importante (cas 3)
 - Biopsie rectale sous anesthésie générale (cas 6).

- B - Il n'existe pourtant aucune relation obligatoire et constante entre le type de l'agression et le déclenchement des troubles.

- Le malade n° 2 avait fait une otite purulente à l'âge de 15 mois, sans aucun incident.
- De même le n° 4 qui avait présenté 4 ou 5 otites spontanément perforées de l'âge de 6 mois à l'âge de 16 mois, et qui fera à l'occasion d'une sixième otite un coma acidocétosique au décours duquel une septième otite n'entraînera aucun trouble.
- On pourrait ainsi facilement multiplier les exemples.

- C - Un dernier point mérite d'être souligné ici, bien qu'il n'apparaisse pas directement dans les causes déclenchantes.

- Les malades 6, 7, 8 (Lonsdale, Durand et Donnell) ont tous les trois subi une charge en L-leucine au cours de leur hospitalisation, alors que le diagnostic de leucinose n'était pas encore connu pour les cas 6 et 8, et que les anomalies biochimiques avaient spontanément disparu pour le cas 7.
Dans le cas 6, cette épreuve fut parfaitement supportée sur le plan clinique ; dans le cas 8 Donnell ne fait pas mention de troubles cliniques au décours de ce test.
Dans le cas 7, Durand note une absence de modification significative de l'excrétion de la leucine, et une augmentation modérée de l'excrétion des acides organiques.

Ces résultats nous paraissent très intéressants sur le plan de la compréhension théorique du mécanisme de déclenchement des poussées par les agressions. Nous aurons l'occasion d'y revenir à propos de la physiopathologie des symptômes et de la maladie.

III - SYMPTOMATOLOGIE DES ACCES

Nous envisagerons successivement :

- 1/ Vomissements - Troubles digestifs.
- 2/ Troubles de l'équilibre - Ataxie.
- 3/ Troubles de la conscience.
- 4/ Convulsions - Signes neurologiques - E.E.G.
- 5/ L'odeur des urines.
- 6/ L'acidocétose.
- 7/ Les autres perturbations biologiques non spécifiques (hypokaliémie - hypoglycémie).

1/ - Vomissements - Troubles digestifs.

Chez deux malades (1 et 5) des vomissements d'importance modérée sont notés à plusieurs reprises dans les 48 heures précédant l'accès proprement dit.

Chez notre malade (1) ces vomissements surviennent à quatre reprises l'avant-veille de sa première hospitalisation, puis de façon plus abondante le lendemain après-midi et s'accompagnent d'une odeur acétonique de l'haleine et d'une cétosurie.

Ils sont également notés lors du deuxième épisode de coma, alors que l'enfant était à jeun depuis 24 heures.

Au cours de l'histoire clinique, ils surviendront encore à trois reprises, toujours avec cétosurie, et contemporain de petits épisodes d'ataxie matinaux rapidement résolutifs.

Chez le malade n° 5 (Kiil), ils surviennent plusieurs fois la veille de l'hospitalisation, associés à de violentes douleurs abdominales, céphalée, et fièvre à 39°.

Enfin chez le malade n° 6 (Lonsdale), des vomissements noirs "marc de café" très abondants, sont signalés 12 heures après la biopsie rectale sous anesthésie générale, et inaugurent le coma au cours duquel l'enfant décèdera 48 heures plus tard.

Bien que ce symptôme ne soit pas constant, il nous paraît donc néanmoins intéressant de souligner ici son existence possible comme signe avant coureur du coma, et sa fréquente association à une cétosurie.

2/ - Troubles de l'équilibre - Ataxie.

Il s'agit là d'un signe assez particulier de la maladie, qui doit donc toujours éveiller l'attention.

Dans la plupart des observations où elle a été signalée, cette ataxie n'est pas décrite sémiologiquement. Chez notre malade il s'agissait d'une instabilité à la marche avec tendance à la chute sur le côté gauche survenant volontiers le matin au réveil. Lonsdale signale une démarche incertaine avec par moments incapacité totale à la station debout.

Ce signe a été noté chez quatre malades (1 - 2 - 3 - 6), à de multiples reprises, mais pas obligatoirement à chaque poussée. Ainsi chez notre malade, l'ataxie ne faisait pas partie de la symptomatologie initiale des poussées sévères avec coma. Par contre elle était notée à trois reprises au cours d'épisodes de vomissements avec cétosurie spontanément régressifs.

Chez les deux malades de Morris, elle est notée à de multiples reprises par petits accès, accompagnée d'une irritabilité et d'une apparition de l'odeur caractéristique des urines proportionnelle à l'intensité des troubles cliniques. Par contre comme chez notre malade, elle n'est pas notée dans les 48 heures précédant directement les accidents de coma.

Il en est de même pour le malade de Lonsdale, où l'ataxie est notée contemporaine de l'otite initiale, mais n'est pas signalée ultérieurement lors de la constatation de l'épisode comateux terminal.

Cette absence curieuse lors des accidents graves, contrastant avec une quasi constance au cours des petits accès bénins nous paraît expliquer qu'elle n'ait pas été observée par Kiil dont les malades ne firent qu'une seule poussée avec coma, terminal pour l'un d'eux (cas n° 5). Il est probable que dans ces derniers cas, de même qu'au cours des poussées sévères des quatre autres, la rapidité d'installation des troubles n'a pas laissé le temps d'observer la succession sémiologique

habituelle. Par contre il est intéressant de noter que l'autopsie du malade de Kiil (n° 5) mettait en évidence des lésions cérébelleuses considérables (pannécrose de toute la couche des cellules granuleuses).

Quoi qu'il en soit, sur le plan pratique, nous pensons que la constatation d'une ataxie transitoire et à rechutes, surtout quand elle est associée à de petits troubles de l'humeur (irritabilité) doit faire évoquer parmi bien d'autres le diagnostic de leucinose, et faire pratiquer au moment de l'accès une réaction à la DNPH.

3/ - Les troubles de la conscience.

Ils sont présents dans six observations (1 à 6), et constituent un des signes fondamentaux de la maladie.

Leur importance est très variable suivant les cas :

- Ils peuvent être totalement absents, lors des petits accidents mineurs d'ataxie et vomissements.
- Ils peuvent ailleurs réaliser tous les intermédiaires, depuis la simple obnubilation légère, jusqu'au coma profond sans réaction au pincement et cornéens abolis.

Ainsi chez notre malade note-t-on :

- Deux fois un coma profond, l'un au cours de l'évolution d'une otite purulente, l'autre 24 heures après une intervention chirurgicale pour cure de hernie inguinale, alors que l'enfant avait été laissé à jeun.
- Deux fois un état de torpeur profond dont on peut néanmoins sortir l'enfant assez facilement par quelques stimulations. Ces épisodes correspondent à la rougeole et aux oreillons.
- Une fois on note une simple obnubilation à l'occasion de fièvre et vomissements.

Il n'existe aucune apparente corrélation entre la nature de l'agression intercurrente et l'intensité du coma, et comme on l'a vu plus haut, une même agression peut engendrer les troubles de la conscience les plus variés.

La durée des troubles est également très variable, et ne semble qu'en partie liée à leur profondeur. Ainsi l'épisode régressif le plus bref a duré environ 5 à 6 heures. Il s'agissait d'un coma profond (malade 1) ; le plus long 3 jours (malade 4).

Dans les cas où l'évolution a été mortelle, la mort est survenue après deux jours de coma pour le délai le plus court (cas n° 6), après 7 jours pour le plus long (cas n° 3).

Il existe un parallélisme étroit entre la survenue des troubles de la conscience, l'odeur caractéristique des urines, et les anomalies biochimiques spécifiques.

La récupération de la conscience paraît grossièrement liée à la normalisation de ces anomalies (cas 1 - 3 - 4).

Par contre, l'évolution de l'acidose métabolique associée semble relativement indépendante de l'évolution du coma.

Ainsi chez notre malade lors de sa première poussée, notait-on un coma profond persistant alors que le pH était remonté de 7,21 à 7,50 et la réserve alcaline de 7 mcq à 15 mcq/litre.

4/ Les signes neurologiques et les convulsions.

Il est bien évident à l'analyse des diverses observations que la symptomatologie générale des accès est essentiellement neurologique.

Dans deux cas (1 - 2) le diagnostic de néoformation intracrânienne fut même initialement assez sérieusement envisagé pour faire transférer les malades en neuro-chirurgie pour ventriculographie. Une encéphalographie gazeuse fut pratiquée pour le malade n° 6 (Lonsdale).

Les signes sont surtout nets lors des accidents de coma, et paraissent d'autant plus marqués que le coma est plus profond.

Deux ordres de symptômes principaux paraissent pouvoir être notés :

1 - Accès d'hypertonie.

- Ils ont été nettement observés chez notre malade au plus profond de son premier coma.

- Il s'agissait d'une hypertonie généralisée avec opisthotonos, trismus, comparée alors à une rigidité de décérébration.

Le reste de l'examen neurologique montrait des mouvements pendulaires des globes oculaires, un signe de Babinski bilatéral, aucun signe de localisation.

Cet accès cédait spontanément en 24 heures en même temps que l'enfant émergeait peu à peu de son coma.

- De telles manifestations quoique plus dégradées ont été notées par Morris chez son deuxième malade au cours du coma terminal. Les accès d'hypertonie alternaient alors avec des phases de relachement musculaire complet.

Le malade n° 4 (Kiil) débutait sa maladie par des crises semblables corps raidi en opisthotonos durant 3 à 4 minutes, et répétées une vingtaine de fois dans la journée. Ces crises faisaient place au cours du coma à une intricatation de crises convulsives tonico-cloniques et de spasmes de torsion des extrémités.

Les mêmes spasmes de torsion sont encore notés chez le malade n° 5 (Kiil) au cours de son coma, avant de faire place à une série de crises convulsives subintrantes et terminales.

Enfin le malade de Donnell (n° 8) présentait une hypertonie des extenseurs, un clonus du coude, et une attitude intermittente en opisthotonos.

Morris chez son premier malade note quelques mouvements choréiques des extrémités.

L'ensemble de ces manifestations évoque d'assez près les crises hypertoniques qui ont été rapportées chez le nouveau-né ou dans les formes plus tardives avec encéphalopathie (Olivennes). Néanmoins nous n'avons noté dans aucune observation le mouvement si particulier d'érection et d'hyperextension des bras décrit par Silberman et Snyderman dans les formes néonatales et très bien analysé dans la thèse de Mme Olivennes.(49).

2 - Crises convulsives toniques et cloniques.

Des crises convulsives ont été notées chez différents malades.

Secousse motrice des membres, et crise convulsive clonique chez le malade n° 2 (Morris). Crises tonico-cloniques réagissant mal au traitement chez le malade n° 4 (Kiil).

Véritable état de mal convulsif préterminal chez le malade n° 5 (Kiil).

Une seule crise convulsive contemporaine d'une hypoglycémie chez le malade n° 8 (Donnell).

Les E.E.G. pratiqués pendant ou entre les crises montrent un minimum de signe

- Normaux dans deux cas (1 et 6)
- Faible activité dans deux cas (4 et 5)
- Dysrythmie généralisée dans un cas (2)
- Lent et irrégulier dans un cas (7).

Jamais il n'a été noté de signe focal, ni de signe électrique franc de comitialité.

Ces constatations ne diffèrent guère de celles faites par l'ensemble des auteurs dans les autres formes de leucinose.

3 - Diverses manifestations ont également été relevées dans une ou plusieurs observations.

- . Mydriase bilatérale pendant un accès de coma (cas 2 - 4 - 5) avec disparition du réflexe photomoteur (cas 5).
- . Mouvements pendulaires des globes oculaires (1).
- . Aspect figé du faciès avec ptosis bilatéral dans le cas n° 6 (Lonsdale) ayant fait envisager sérieusement la possibilité d'une myasthénie (test à la prostigmine pratiqué à deux reprises et négatif).

- . Hypotonie généralisée avec aréflexie ou hyporéflexie tendineuse au cours du coma, entre les accès d'hyper-tonie (1 - 3 - 6).
- . Diminution du réflexe nauséeux (6).
- . Signe de Babinski bilatéral (1 - 6).

Mentionnons enfin qu'une ponction lombaire a été pratiquée dans 6 cas (1 à 6) et qu'elle a toujours été normale, à l'exception d'une hyperalbuminorachie à 1,20 g sans hypercytose constatée chez notre malade lors de son premier accès, mais non retrouvée à un examen pratiqué trois jours plus tard.

5/ L'odeur des urines.

Constitue certainement un des meilleurs éléments d'orientation pour le diagnostic.

Elle a été en effet notée dans toutes les observations, à l'exception du cas n° 3, où il n'en est pas fait mention.

Cette odeur a été comparée aux parfums les plus divers, variables avec le pays où le malade a été observé.

Sa qualité ne semble néanmoins présenter aucune particularité par rapport à l'odeur notée dans les formes classiques de leucinose. Nous l'avons comparée à l'odeur du sucre ou caramel brûlé, ou encore à l'extrait de chicorée quand elle est très intense. Par contre quand elle est faible il existe une certaine analogie avec l'odeur du coton cardé stérilisé au poupinel.

Morris dans sa première observation (malade n° 2) la compare au classique sirop d'érable, de même que Lonsdale (malade n° 6). Donnel (malade n° 8) mentionne une odeur douceâtre des urines remarquée par le père de l'enfant à plusieurs reprises avant son hospitalisation. Kiil note chez ses deux malades (4 et 5) une odeur forte et spéciale des urines qu'il compare au curry. Durand enfin (malade n° 7) note sur l'urine congelée et séchée une odeur comparable à celle du sucre brûlé ou du sirop d'érable.

Dans un cas (malade n° 2) l'odeur émanait du malade lui-même.

Comme c'est classiquement mentionné dans la littérature l'odeur n'apparaît pas toujours nettement à l'émission des urines, surtout à des observateurs non orientés. Elle est par contre parfaitement perçue au laboratoire après conservation au froid (cas 1 et 7) et peut persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois sur un papier filtre imprégné d'urine et séché (cas n° 1). (9 - 33).

La perception de cette odeur est à la base de l'établissement du diagnostic dans quatre cas (2 - 4 - 5 - 7), en orientant les recherches biochimiques.

Son mode d'apparition au cours de l'évolution de la maladie est très variable, mais suit néanmoins grossièrement les poussées cliniques.

Elle est généralement notée lors des accès importants, et disparaît avec eux ; ainsi chez notre malade, elle apparaît transitoirement lors des poussées déclenchées par la rougeole, et les oreillons ; chez le premier malade de Kiil (cas n° 4) elle disparaît dès la sortie du coma. Néanmoins cette odeur n'est pas constante, ou du moins n'est pas forcément remarquée puisqu'elle n'est pas perçue chez notre malade lors de ses deux premiers comas, de même que chez le premier malade de Morris (n° 2) où elle ne sera notée qu'à la quatrième poussée.

Inversement, elle est notée de façon très fugitive à de nombreuses reprises lors d'incidents mineurs (petits accès d'ataxie, irritabilité, vomissements) notamment chez le malade n° 2 (Morris) où il existe un parallélisme entre l'intensité de l'odeur et la gravité des signes cliniques. Dans l'observation n° 4 (Kiil) elle est même remarquée à trois reprises en l'absence de toute manifestation clinique. Cette odeur paraît étroitement liée à l'apparition des signes biochimiques. Ainsi, dans notre observation, lors de l'étude des urines sous apports protidiques variés nous avons pu noter à plusieurs reprises son apparition sous 2,4 g/kg/24 h, coïncidant avec l'excrétion des dérivés α hydroxylés et de la cétoacidurie caractéristique.

Nous pensons cependant que ce chiffre de 2,4 g ne possède aucune valeur absolue, et qu'il existe certainement de grandes variations individuelles d'un malade à l'autre et chez un même malade en fonction de l'importance du déficit enzymatique causal, et des conditions cliniques du moment.

Nous soulignerons donc pour conclure ce chapitre :

- L'intermittence du trouble.
- Son intensité variable.
- Surtout sa très grande valeur diagnostique quand il est constaté.

Il existe en effet peu de causes d'erreurs. Les parents qui ont remarqué l'odeur chez un de leurs enfants la reconnaissent toujours facilement par la suite.

Signalons néanmoins que Menkes a noté une fois nettement cette odeur en l'absence de tout trouble biochimique. Nous avons nous-même observé à diverses reprises une odeur un peu analogue chez des prématurés et nouveau-nés traités par la Céporine ; elle paraît alors correspondre à l'élimination d'un groupement pyridine.

6/ L'acido-cétose.

Il s'agit là d'une manifestation biologique non spécifique très spéciale à cette forme de leucinose.

Nous l'avons relevée nettement mentionnée à sept reprises dans quatre des observations analysées ; toujours contemporaine d'un accès de coma.

- 4 fois dans notre observation :
 - . Lors du 1er coma pH 7,21 R.A. 7 mcq
 respiration de Kussmaul
 - . Lors du 2ème coma après intervention chirurgicale
pour cure de hernie inguinale
R.A. 7 mcq
 - . Lors de la rougeole pH 7,27 Base déficit - 14 mcq
 - . Lors des oreillons pH 7,28 Base déficit - 12 mcq
- une fois dans les observations n° 4 et 5 de Kiil lors de leur unique coma avec R.A. respectivement à 7 et 9 mcq.
- une fois dans l'observation de Lonsdale, également au moment du coma avec pH à 7,20 et R.A. à 6,3 mcq.

Il n'y a pas de ionogramme mentionné dans les observations de Morris.
Par contre dans les deux cas est notée l'existence d'une cétonurie massive.

Cette acidose, parfois très profonde, et toujours de survenue aiguë, voire brutale, risque d'orienter les investigations vers des impasses, si le diagnostic de leucémie n'est pas soulevé en pleine phase aiguë, seul moment où les anomalies biochimiques spécifiques sont évidentes. En effet on évoque à juste titre et par raison de fréquence des diagnostics plus usuels tels que coma diabétique, acidose rénale, intoxication etc..., sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir plus longuement lors du chapitre diagnostic différentiel.

Certaines particularités apparaissent néanmoins à l'étude des observations et doivent donc retenir d'emblée l'attention :

- 1) Il n'existe jamais de glycosurie, ni hyperglycémie.
- 2) Le pH urinaire est acide.
- 3) Le ionogramme est déséquilibré et son analyse montre à l'évidence un "trou" dans la colonne des anions qui ne peut être expliqué que par un apport exogène d'ions acides (intoxication) ou par une accumulation endogène anormale d'acides organiques non dosés par le ionogramme standard. (Kiil - observation personnelle).

Cette constatation très spéciale doit dès lors entraîner la recherche immédiate d'une cétoacidurie par la réaction à la DNPH au même titre qu'un dosage sanguin de l'acide lactique, et la recherche de dérivés salicylés.

Si nous insistons très particulièrement sur la nécessité de pratiquer d'urgence cet examen très simple qui va ouvrir la voie du diagnostic, c'est en raison du caractère souvent très fugace des anomalies biochimiques. L'évolution de l'acidose peut en effet être très brève (de l'ordre de quelques heures chez notre malade lors de son deuxième coma, et lors des accès correspondant à la rougeole et aux oreillons).

Comme nous l'avons déjà noté plus haut, la correction de l'acidose ne correspond pas nécessairement à la restauration de la conscience.

Par contre l'acidose apparaît d'autant plus grave que le coma est plus profond. Ainsi le chiffre de pH le plus bas noté dans les observations analysées correspond au cas de Lonsdale d'évolution mortelle.

L'acétonurie appréciée par l'acetest est mentionnée à de multiples reprises dans 5 observations (1 - 2 - 4 - 5 - 8).

Elle accompagne alors en règle les épisodes de coma.

En outre elle est fréquemment signalée de façon intermittente au cours des petits accès de vomissements avec ataxie spontanément régressifs.

Elle revêt alors un aspect banal évoquant tout à fait ce qu'il est convenu d'appeler "vomissements avec cétose".

Dans le cas n° 8 (Donnell) cette acétonurie correspond souvent à une hypoglycémie franche inférieure à 0,40.

Dans trois cas par contre la recherche des corps cétoniques à l'acetest est négative au moment des comas (cas 2 premier coma - cas 3 et 6) alors qu'il existe une α cétoacidurie massive caractéristique.

Il serait intéressant d'identifier les cétones responsables de la positivité de l'acetest. Cette identification n'a été faite dans aucune observation.

Notons enfin que dans la grande forme classique de leucinoïse, des poussées d'acidose peuvent également apparaître au cours des infections et en particulier chez les malades sous régime qu'elles déséquilibrent complètement.

En résumé, nous retiendrons en conclusion de ce chapitre :

- 1) L'existence quasi-constante d'une acidose métabolique avec cétoïse au cours des accès de coma.
- 2) Le parallélisme entre l'importance de l'acidose et la profondeur du coma.
- 3) La régression rapide des troubles dans des délais allant de quelques heures à trois jours.
- 4) Le caractère normal de l'équilibre acide-base entre les accès.
- 5) La possible survenue d'une acétonurie intermittente et en apparence banale pouvant accompagner les petits accès d'ataxie avec vomissements.

7/ Les autres perturbations biologiques non spécifiques .
Hypokaliémie - Hypoglycémie.

Une hypokaliémie a été notée chez deux malades (n° 1 et 4) respectivement à 2,7 et 2,9 mcq au cours d'épisode de coma. Dans le cas de notre malade (n° 1) cette hypokaliémie n'a pas été reconstatée lors des épisodes ultérieurs.

Une hypoglycémie a été observée à une ou plusieurs reprises chez les malades n° 6 et 8 (Lonsdale et Donnell). Elle constituait dans le cas de Donnell un des symptômes essentiels de la maladie.

Ces observations méritent d'être redétaillées car les deux malades présentent le grand intérêt d'avoir subi une épreuve de charge en leucine avant que le diagnostic n'ait été porté.

Le malade de Lonsdale avait une glycémie de base à 0,32 au moment de son hospitalisation alors qu'il était depuis plusieurs jours ataxique, hypotonique et irritable.

Les diverses explorations pratiquées vont s'avérer normales (cycle, épreuve de jeûne, charge orale en glucose, test au glucagon).

Par contre une épreuve à la leucine apportant par voie orale 150 mg/kg soit une quantité totale de 1230 mg, va entraîner une chute de la glycémie considérée par Lonsdale comme significative (de 1,30 g à 0,70). Cependant cette épreuve n'entraîne aucune manifestation clinique concomitante, en particulier ni trouble de la conscience, ni signe neurologique. Lonsdale dans le commentaire de son observation note qu'une telle hypoglycémie a déjà été mentionnée à diverses reprises dans la littérature (Silberman - Dancis - Mac Kenzie, 53-6-33), et qu'elle n'a pas jusqu'alors reçu d'explication.

Il pense d'autre part que malgré l'absence de réactions cliniques immédiates, la charge en leucine a été susceptible de jouer un rôle dans le déclenchement des troubles 24 heures plus tard au décours de l'anesthésie générale pour biopsie rectale.

La malade de Donnell, porteuse d'une acétonurie intermittente, avait lors de sa première hospitalisation une glycémie à 0,68. La charge orale en glucose, un test à la caséine, et un test à l'épinéphrine étaient normaux.

Par contre la détermination triquotidienne et durant plusieurs jours de la glycémie mettait en évidence des valeurs très basses souvent inférieures à 0,40 dans la période du matin à jeun. Un test à la L-leucine était également pratiqué qui n'entraînait pas de chute significative de la glycémie (0,55 à 0,45), et probablement pas de modification clinique notable puisque Donnell ne donne pas de commentaires sur la façon dont ce test fut supporté.

La sœur aînée de cette malade, âgée en 1967 de 13 ans et grande débile, présentait également une leucinose qui fut détectée par examen systématique à l'âge de 6 ans quand fut connu le diagnostic chez sa sœur cadette. Elle aussi, était sujette aux accès hypoglycémiques épisodiques avec cétonurie. Dans la même publication, Donnell (11) fait en outre état d'un troisième malade âgé en 1967 de 3 ans porteur également d'une forme tardive de leucinose découverte à l'âge de 9 mois par screening, et soumis depuis à un régime diététique. Cet enfant présentait une hypoglycémie en rapport avec un trouble de l'absorption intestinale du glucose comme en témoignait une épreuve orale de tolérance au glucose plate, normalisée après retour à la normale des acides aminés ramifiés sous régime diététique. Il n'était pas mis en évidence de modifications significatives de la glycémie et de la sécrétion insulinique sous charge en leucine (60 mg/kg).

L'épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse était normale avant et après régime.

La pathogénie des hypoglycémies observées au cours des leucinoses reste donc actuellement mal définie. Aucun des divers mécanismes envisagés (hyperinsulinisme par leucine/sensibilité ou accumulation d'acide α -cétoisocaproïque, diminution de la néoglycogénèse et de la glycogénolyse, trouble de l'absorption intestinale du glucose) n'apparaît à l'heure actuelle capable d'expliquer la totalité des observations.

Quoi qu'il en soit dans les formes tardives, et à évolution prolongée, qui seules nous intéressent ici, l'hypoglycémie n'a été constatée que dans deux observations et ne paraît pas avoir joué un rôle majeur dans le déclenchement des poussées.

IV - MODE EVOLUTIF ET PHYSIONOMIE CLINIQUE GENERALE DE LA MALADIE

Très schématiquement l'évolution est cyclique marquée par la répétition plus ou moins fréquente des accès, entre lesquels l'enfant apparait cliniquement et biochimiquement normal.

La mort peut survenir à l'occasion de n'importe quelle poussée.

En réalité de nombreuses corrections sont à apporter à ce schéma général :

1) Deux malades sont morts lors de leur première poussée (cas n° 5 et 6) avant laquelle ils avaient toujours été constamment normaux.

On ne peut donc dans ces cas parler d'évolution cyclique.

2) Tous les intermédiaires peuvent s'observer dans l'intensité des accès.

Si l'on retient strictement ceux ayant comporté des troubles de la conscience trois malades sortent encore de la description

- Le malade de Kiil (cas n° 4) a présenté un accès de coma mais qui est resté unique.
- Le malade de Durand (n° 7) n'a jamais présenté de troubles de la conscience. L'intermittence porte ici uniquement sur les anomalies biochimiques.
- De même le malade de Donnell, dont on note seulement l'odeur douceâtre des urines à différentes reprises, en l'absence de toute manifestation clinique aiguë.

3) Les périodes intercritiques ne sont pas toujours parfaitement asymptomatiques.

- Ainsi chez notre malade est fréquemment notée lors des consultations successives l'existence d'une irritabilité, et d'une instabilité caractérielle.
- De même chez le deuxième malade de Morris (cas n° 3) dans la période de 19 à 25 mois suivant le deuxième accès, pendant laquelle est notée en permanence une véritable symptomatologie chronique faite d'irritabilité avec cris nocturnes et troubles de l'équilibre.
- Le malade de Lonsdale (cas n° 6) présente sensiblement la même symptomatologie pendant les 5 semaines écoulées entre son otite initiale et son coma terminal.

4) Bien que la maladie frappe théoriquement un enfant psychiquement sain, le développement psychomoteur n'est cependant pas toujours normal.

- Si les deux malades de Morris, ceux de Kiil, et celui de Lonsdale sont certainement normaux, les trois autres observations apparaissent sur ce point très différentes.

- Notre malade est indiscutablement retardé mental, puisque son Q.D. était chiffré à 65 à l'âge de 17 mois au décours de son premier coma, puis par la suite à 70-75 à distance de tout accident aigu.

Il est probable que malgré l'affirmation des parents ce retard modéré existait avant l'accès initial, comme le laisse supposer le jugement du médecin traitant, l'enfant ne marchant pas seul à 17 mois.

Dans l'hypothèse inverse, on devrait au contraire considérer le retard comme consécutif à l'épisode aigu initial.

Contre cette idée milite l'absence de dégradation mentale au décours des épisodes ultérieurs (Q.D. stable aux alentours de 70).

- Le malade de Durand possède un retard mental franc constitué dès les premiers mois de la vie et chiffré à 40 à l'âge de 26 mois.

Il est vrai que sa symptomatologie clinique apparaît également fort différente.

Pourtant les troubles biochimiques évoluent par poussées.

- Le malade de Donnell enfin présente également un retard sévère à l'âge de 11 mois, mais de constitution relativement tardive puisqu'il est noté subnormal à 6 mois. Sa sœur également atteinte, est une grande débile mentale.

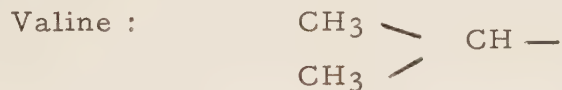
- SYMPTOMATOLOGIE BIOCHIMIQUE -

I - Rappel du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée.

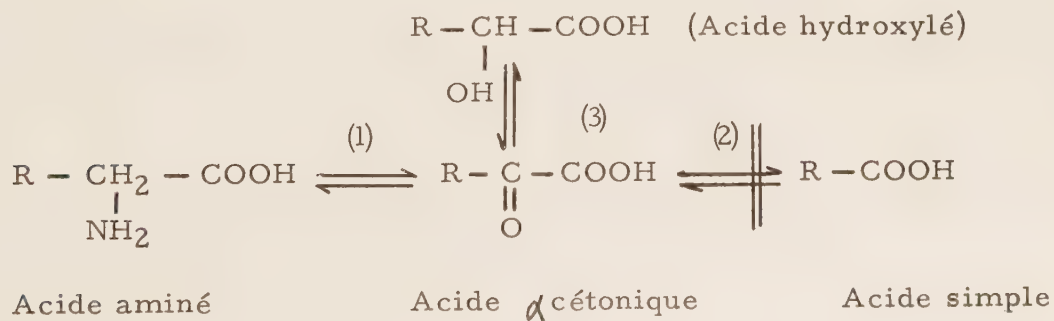
1) Définition.

Les acides aminés leucine, isoleucine et valine sont dits à chaîne ramifiée, car ils possèdent un groupement méthyl (CH_3) qui n'est pas un maillon de la chaîne carbonée la plus longue (Dancis) (5).

Leurs radicaux sont :



2) La dégradation de ces acides aminés s'effectue suivant la réaction générale suivante :



- La réaction (1) réversible aboutit par la perte du radical NH_3 à la formation d'un acide α cétonique.

- Cette réaction s'effectue soit par désamination oxydative
- Soit et surtout par transamination, l'acide α céto glutarique jouant alors le rôle de récepteur de NH_3 .

Le co-facteur de la réaction est la vitamine B_6 .

Les acides α cétoniques ainsi obtenus sont respectivement

- L'acide α céto isocaproïque (cétoleucine)
- L'acide α céto isovalérique (cétovaline)
- L'acide α céto β méthyl valérique (céto isoleucine).

- La réaction (2) est une décarboxylation oxydative de ces acides α cétoniques aboutissant à la formation d'un acide gras sous forme activée.

C'est à ce niveau que siège l'anomalie dans la leucinose.

Cette décarboxylation peut être détaillée en 5 réactions (Goedde - Dancis 1967) au cours desquelles interviennent 5 enzymes la thiamine pyrophosphate, l'acide lipoïque, le co enzyme A, le F A D et le N A D (5).

Les produits finaux sont respectivement :

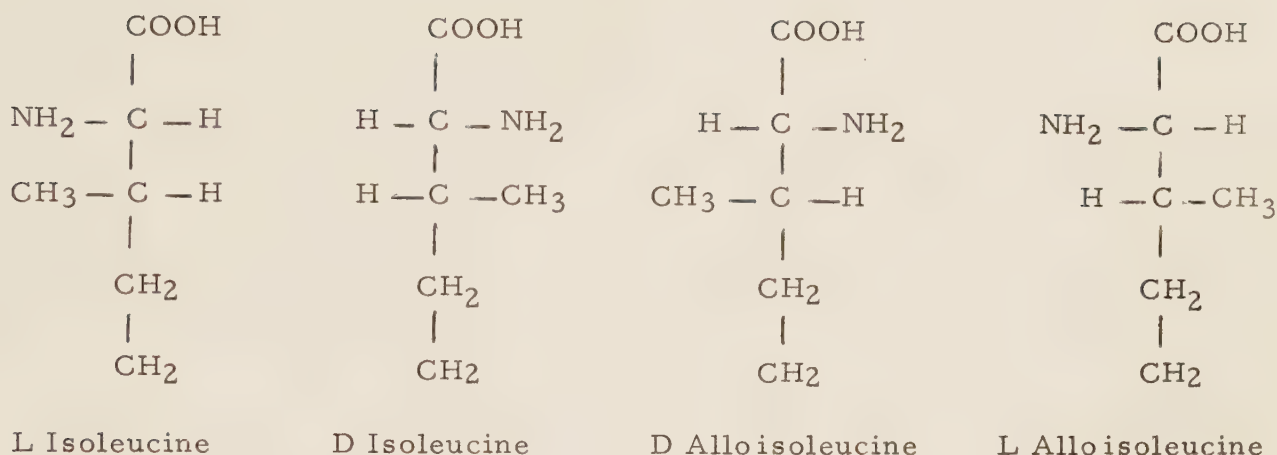
- L'acide isovalérique (pour la cétoleucine)
- l'acide α méthyl butyrique (pour la céto isoleucine)
- l'acide isobutyrique (pour la céto valine)

Ces acides gras activés sont ultérieurement dégradés en acides insaturés qui aboutissent finalement aux acides propionique, acétylacétique, et acétique intégrés dans le métabolisme général (tableau VIII).

Ces dernières voies métaboliques ne paraissent pas impliquées dans l'anomalie biochimique de la leucinose (Dancis) (5).

3) Allo isoleucine.

L'isoleucine possède deux carbones asymétriques et peut donc exister sous la forme de deux paires de stéréoisomères :



L'Alloisoleucine n'est normalement pas retrouvée dans les tissus animaux, mais peut apparaître in vivo par énoisation en cas d'augmentation de l'isoleucine. C'est le cas dans la leucinose où l'alloisoleucine a d'abord été confondue avec la méthionine en raison de la superposition de leurs pics respectifs sur les chromatographies, jusqu'à ce que Norton la mette clairement en évidence en 1962. (44).

Ceci explique que toutes les observations antérieures à 1962 (et notamment celle de Morris) ne mentionnent pas la présence d'alloisoleucine, mais seulement un pic anormal de méthionine.

4) Autres métabolites.

Les acides α hydroxylés des acides aminés à chaîne ramifiée ont été identifiés dans les urines de malade atteint de leucinose (50 - 33). (observation personnelle).

Ils résultent probablement de la réduction des acides cétoniques correspondants (réaction 3) (Dancis)(5).

De même une augmentation de l'acide indolylacétique a également été observée, comme dans la phénylcétonurie (Armstrong cité par Dancis) (5).

TABLEAU VIII

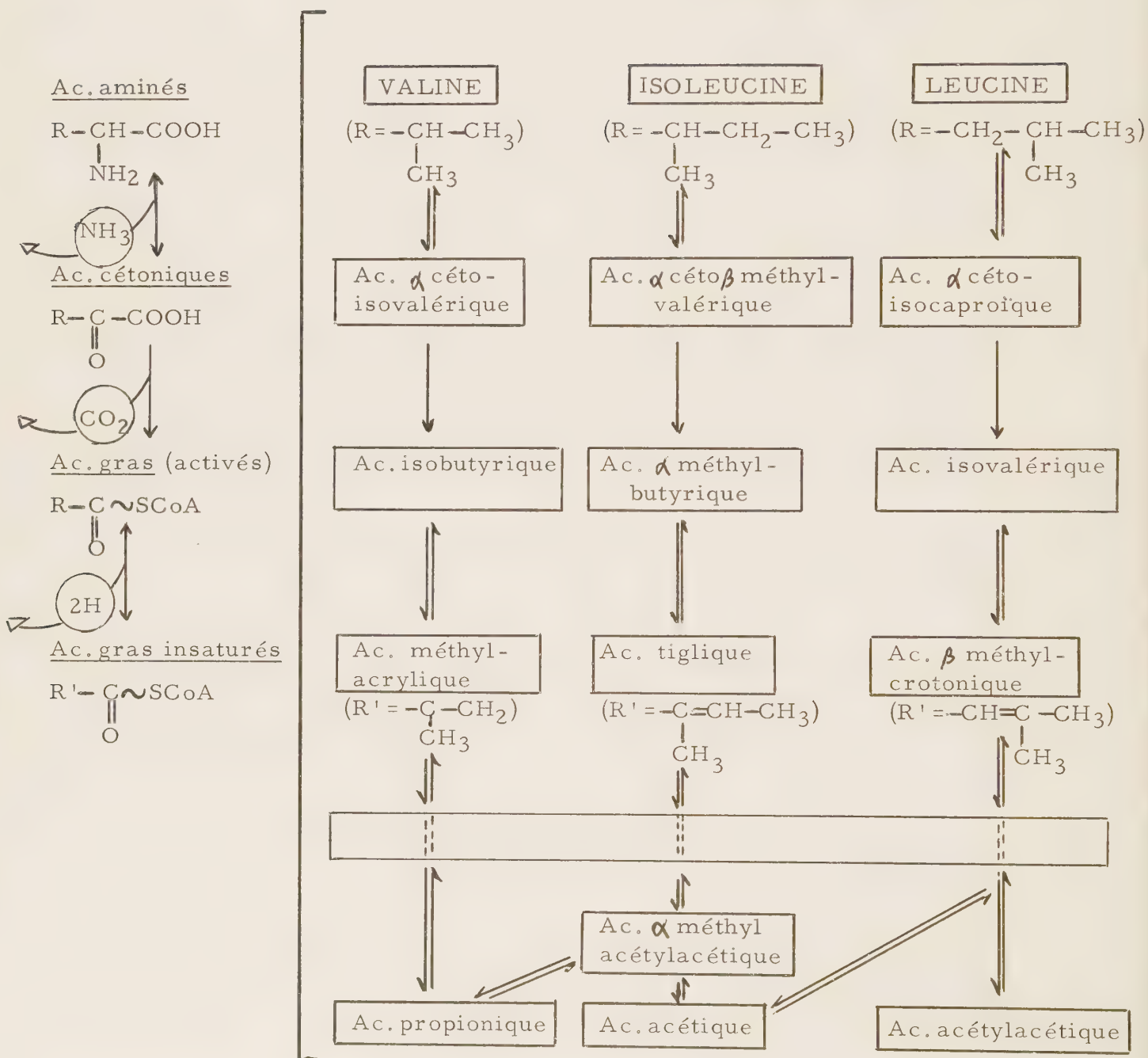


Schéma du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée

II - Analyse des résultats biochimiques.

La caractéristique des observations étudiées étant essentiellement la constatation tardive des troubles, et leur évolution intermittente, nous étudierons les anomalies biochimiques en deux parties :

- au cours des accès cliniques
- et en dehors des accès.

Soulignons dès à présent que l'étude initiale complète du sang et des urines de notre malade a été effectuée deux mois après son deuxième accès de coma, à un moment où l'enfant se portait bien, et que cette étude a cependant mis en évidence la totalité des anomalies biochimiques caractéristiques.

Par la suite, des incidents techniques nous ont empêché d'obtenir une nouvelle étude biochimique complète au cours des deux accès de coma.

A - Symptomatologie biochimique au cours des accès cliniques
--

Six malades (cas 1 à 6) ont pu être étudiés de façon plus ou moins complète, lors de un ou plusieurs accès de coma ou d'ataxie.

A ces 6 malades nous ajouterons les constatations faites chez les malades de Durand et de Donnell dont la symptomatologie clinique était différente.

Les examens suivants ont été pratiqués selon les cas :

- Réaction à la DNPH
Cas 1 - 2 - 3 - 5 - 7
- Chromatographie sur papier des acides aminés urinaires
Cas 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8
- Chromatographie sur colonne des acides aminés urinaires
Cas 1 - 8
- Chromatographie sur colonne des acides aminés plasmatiques
Cas 1 - 5 - 7 - 8
- Chromatographie sur papier des acides cétoniques urinaires
Cas 1 - 2 - 3 - 5 - 7
- Chromatographie sur papier des acides cétoniques urinaires
suivie d'une hydrogénation catalytique et identification des
acides aminés correspondants par chromatographie sur papier
Cas 1 - 2
- Chromatographie sur papier des acides cétoniques sanguins
Cas 1

Chez deux malades (n° 6 et n° 4) ne sont mentionnés dans l'observation que les résultats d'une chromatographie des acides aminés urinaires.

1) Etude de la céto-acidurie.

Chaque fois qu'elle a été recherchée, la cétoacidurie a été retrouvée de façon massive (2 - 3 - 5 - 7).

Morris, qui en a fait une évaluation quantitative globale suivant la méthode de Friedemann et Hangen, l'estime à 2.800 μ g/g créatinine dans le cas (n° 2), à 1.080 μ g/g créatinine dans le cas n° 3 au moment d'un accès d'ataxie puis à 3.660 et 20.000 au moment du dernier coma (normales 120 à 250 μ g/g).

La chromatographie sur papier des hydrazones formés avec la 2,4 DNPH, puis leur hydrogénation catalytique avec chromatographie des acides aminés ainsi réobtenus, permet d'identifier dans les deux cas de Morris les trois cétoacides caractéristiques (cétoleucine, cétoisoleucine, cétovaline).

Par contre Kiil par le même procédé n'identifie pas de cétovaline (alors qu'il existe une hypervalinémie indiscutable à la chromatographie plasmatique.)

De même Durand, ne retrouve pas de cétoisoleucine alors qu'il existe une nette isoleucinurie à la chromatographie des acides aminés sur papier. Ce fait s'explique difficilement.

Kiil note en outre des taux abaissés d'acide α céto glutarique ce qui serait en contradiction avec la littérature (25 - 34 - 50 - 57), mais pourrait être expliqué par le stockage prolongé des urines (Kiil - examen pratiqué après 9 mois de stockage au congélateur).

Il est également noté un taux bas d'acide pyruvique, ou plus exactement de l'alanine correspondante, obtenue après réhydrogénation catalytique.

Nous n'avons pas eu la possibilité d'étudier la cétoacidurie de notre malade en plein coma du fait d'incidents techniques intercurrents.

Néanmoins la réaction à la DNPH pratiquée au lit a été, lors des épisodes de rougeole et d'oreillons, par deux fois fortement positive indiquant donc une excrétion massive d'acides α cétoniques.

Enfin les acides cétoniques sanguins n'ont été étudiés dans aucune observation à l'occasion d'un coma.

2) Etude des acides aminés sanguins et urinaires.

Bien que des chromatographies sur colonne des urines et du plasma aient été pratiquées dans plusieurs observations, aucun auteur ne donne les valeurs exactes des acides aminés ramifiés qu'ils ont obtenues, mais seulement une appréciation qualitative de ces chromatographies (tableau IX).

- Morris (malade n° 2).
Grandes quantités de leucine, isoleucine et valine à la chromatographie sur papier des urines.
- Morris (malade n° 3).
Augmentation nette dans les urines de la leucine, isoleucine, valine (chromatographie sur papier).
- Kiil (malade n° 4).
Augmentation nette dans les urines de la leucine et de la valine, et une tache importante interprétée comme de la méthionine (chromatographie sur papier).
- Kiil (malade n° 5).
Excrétion urinaire massive de la leucine-isoleucine (non séparées) et de valine (chromatographie sur papier).
Diminution de l'histidine.
Cystine relativement augmentée.
Dans le sang, ascension nette de la valine, et de la leucine-isoleucine (non séparées).
- Lonsdale (malade n° 6).
Taux urinaires élevés de leucine, isoleucine et valine.
- Durand (malade n° 7).
Importante quantité de leucine et isoleucine à la chromatographie sur papier.
Dans le sang, tache de leucine beaucoup plus importante que chez les sujets normaux.
- Donnell (malade n° 8).
Diagnostic reconnu par chromatographie urinaire sur papier (pas de détail).
Néanmoins Dancis citant ce cas parle également d'une chromatographie des acides aminés plasmatiques.

Il ne nous a donc pas été possible de comparer nos chiffres à ceux de la littérature.

TABEAU IX

		Morris n ^{os} 2 - 3		Kiil n° 4	Kiil n° 5	Lonsdale n° 6	Durand n° 7	Donnell n° 8	Propo- situs n° 1
S A N G	Leucine				)		↑	↑	↑
	Isoleucine				)			↑	↑
	Valine				↑			↑	↑
	Allo iso- leucine								↑
U R I N E S	Leucine	↑	↑	↑	)	↑	↑	↑	↑
	Isoleucine	↑	↑	?	)	↑	↑	↑	↑
	Valine	↑	↑	(méthio- nine)	↑	↑		↑	↑
	Allo iso- leucine								↑

Acides aminés sanguins et urinaires au cours des poussées.

Nous rappelons ici nos résultats obtenus au cours des deux accès contemporains de la rougeole et des oreillons:

	Valeurs normales		Rougeole		Oreillons	
	Sang en μ mol./l.	Urines	Sang	Urines	Sang	Urines μ mol/g créatinine
Leucine	80-170	87	1386	954	1310	405
Isoleucine	40-90	104	616	336	446	328
Valine	160-340	93	988	546	1134	381
Alloisoleucine	Traces ou 0	Traces ou 0	158	Traces	52	Traces

Il existe une ascension massive des trois acides ramifiés, prédominant toutefois nettement sur la leucine.

Des quantités d'Alloisoleucine très notables sont observées. Par contre il existe peu de perturbations des autres acides aminés. La glycine est trouvée un peu abaissée lors des deux épisodes, respectivement à 118 et 190 μ mol/litre (moyenne normale 300). De même l'Alanine mesurée à 100 μ mol/litre (moyenne normale 400).

3) En résumé

Au cours des accès de coma, la revue des observations montre qu'il existe :

- 1) Une cétoacidurie massive correspondant habituellement à l'excrétion des trois cétoacides ramifiés caractéristiques.
La réaction à la DNPH met facilement ce trouble en évidence.
- 2) Une excrétion très élevée d'acides aminés ramifiés avec ascension parallèle de leurs taux plasmatiques.
L'ascension porte habituellement sur les trois ramifiés, mais prédomine néanmoins sur la leucine.
- 3) Les autres acides aminés ne semblent pas perturbés de façon significative.

B - Symptomatologie biochimique en dehors des accès cliniques.

Deux observations sur les 8 étudiées ne peuvent fournir de renseignement ; il s'agit du malade n° 4 (Kiil) décédé à l'âge de 8 ans et du malade n° 6 (Lonsdale) décédé à l'âge de 18 mois, tous les deux à l'occasion de leur première poussée, alors qu'ils avaient toujours été jusque là parfaitement bien portants.

Bien entendu aucune chromatographie des acides aminés ou cétoniques n'avaient donc été pratiquée chez ces enfants avant le début de leur maladie.

L'étude systématique des 6 autres observations donnent les résultats suivants :

- Malade de Donnell (cas n° 8)

Chromatographie urinaire bidimensionnelle sur papier normale à l'âge de 6 mois, alors que son père médecin avait noté à plusieurs reprises une odeur douceâtre des urines.

Décédée à l'âge de 13 mois avec une aminoacidurie caractéristique.

- Malade de Durand (cas n° 7)

Anomalies biochimiques intermittentes non constamment retrouvées au cours d'une hospitalisation de 6 mois.

L'apparition des signes biologiques semble en rapport avec des infections intercurrentes.

Une leucinurie-isoleucinurie est également notée de façon épisodique chez la sœur cadette, contemporaine de crises convulsives tonico-cloniques (Durand cité par Masingue). (34)

- Malade de Kiil (cas n° 4)

Mis au régime restreint en protides à l'âge de 17 mois au décours de son premier et unique accès de coma ; plusieurs chromatographies des acides aminés urinaires pratiquées ultérieurement s'avèreront toujours normales. A trois reprises les parents noteront l'odeur caractéristique des urines en l'absence de tout signe clinique.

- Malade de Morris (cas n° 2)

Absence de toute élimination urinaire anormale d'acides aminés et de cétoacides entre les accès.

Néanmoins la répétition fréquente de petits épisodes d'ataxie avec odeur des urines et cétoacidurie caractéristique fait instaurer à l'âge de 28-29 mois un régime restreint en protides.

A partir de ce moment les accès cliniques disparaissent. Les urines seront dès lors constamment normales.

- 2ème malade de Morris (cas n° 3)

Cette observation est particulièrement intéressante.

En raison de la leucinose connue chez sa sœur aînée deux examens d'urines sont effectués systématiquement à l'âge de 2 et 9 mois :

- . chromatographie des acides aminés toutes deux normales
- . chromatographie et dosage des acides cétoniques montrant respectivement 60 et 80 mg/g créatinine (chiffres normaux).

A 10 mois 1/2, 7 jours après l'épisode aigu où existaient toutes les anomalies biochimiques caractéristiques, une chromatographie urinaire des acides aminés et cétoniques est absolument normale, alors que l'enfant est sous régime libre.

De l'âge de 19 à 25 mois au décours d'un nouvel épisode aigu, s'installe une symptomatologie chronique (irritabilité, cris nocturnes, ataxie persistante) qui fait instaurer un régime restreint en protides, à partir duquel tout va rentrer dans l'ordre.

Aucune anomalie biochimique n'est plus constatée jusqu'à l'épisode terminal deux ans plus tard.

Cette observation fait donc particulièrement bien apparaître l'intermittence des signes biochimiques et le rôle du régime.

Notre malade diffère quelque peu des observations précédentes.

En effet, si la première chromatographie des urines (bidimensionnelle sur papier) pratiquée au décours du premier coma s'est bien avérée normale, plusieurs points particuliers méritent néanmoins d'être soulignés.

1) L'établissement du diagnostic biochimique à une période où l'enfant apparaissait cliniquement sain, ou tout au plus un peu irritable.

- La symptomatologie biochimique associait :
- Une réaction à la DNPH fortement positive.
- Une excrétion considérable des cétoacides ramifiés sur la chromatographie bidimensionnelle sur papier, ainsi qu'une élévation également considérable de ces mêmes cétoacides dans le sang.
- Enfin, une nette augmentation des acides aminés ramifiés sanguins et urinaires, avec présence d'alloisoleucine, nette dans le sang, modérée dans l'urine.

	SANG μ mol/litre	URINES μ mol/24 h.
leucine	660	21
isoleucine	216	28
valine	540	94
alloisoleucine	73	4, 58

2) L'étroite relation existant dans l'intervalle des crises entre l'apport protéique alimentaire et les variations d'excrétion des acides cétoniques et aminés ramifiés.

Les tableaux II et III illustrent bien ces faits.

3) Enfin, corollaire de la remarque précédente, la remarquable efficacité du régime restreint en protides sur la raréfaction des accidents cliniques, et la normalisation biologique.

En résumé

- La symptomatologie biochimique en dehors des accès cliniques apparaît assez variable :

Soit totalement absente

Soit présente à des degrés divers, son intensité semblant alors liée chez un même malade à l'importance de l'apport protidique alimentaire.

III - Discussion et synthèse des résultats biochimiques.

1) Les troubles biochimiques quand ils existent, sont identiques dans leur nature à ceux de la leucinose classique.

Ils touchent toujours le métabolisme des trois acides aminés ramifiés de façon simultanée.

Seule l'observation de Durand pourrait être discordante à cet égard.

Il n'y existe pas d'hypervalinurie, mais la chromatographie des acides cétoniques montre une cétovalinurie modérée. Par contre on explique plus difficilement l'absence d'hyperisoleucinémie, alors qu'il existe une hyperisoleucinurie.

Chez le malade n° 5 (Kiil) il existe une discordance semblable entre l'augmentation de la valine plasmatique et l'absence de cétovaline urinaire.

Les troubles prédominent sur le métabolisme de la leucine. Ce fait est connu et a déjà été noté par plusieurs auteurs dans la leucinose classique (42).

Le caractère essentiel de l'anomalie biochimique réside dans la céto acidurie et non dans l'amino acidurie qui n'est que secondaire et proportionnelle à l'intensité de celle-ci (33 - 56). Ceci a déjà été noté dans la littérature par Menkès (37) (malade n° 4 chromatographie des acides aminés urinaires normale) et surtout par Dancis chez un malade décédé à 20 mois et dont la chromatographie urinaire était normale à l'âge de 8 mois alors qu'il existait une céto-acidurie indiscutable (45 mg - N : 2 à 4) (6).

La constatation d'une simple chromatographie des acides aminés urinaires normale ne permet donc en aucun cas d'éliminer le diagnostic.

De même ne peut-on parler d'intermittence vraie des signes biochimiques qu'en cas de disparition de la cétoacidurie et non pas seulement de l'amino acidurie.

Ceci met encore l'accent sur l'intérêt de la réaction à la DNPH dans la détection de la maladie, et dans la surveillance de son évolution.

2) Les troubles évoluent de façon intermittente. Ils apparaissent lors de poussées d'intensité et de durée très variables, et peuvent disparaître complètement entre ces poussées.

C'est cette particularité qui en constitue l'originalité essentielle.

Cependant toutes les observations ne sont pas parfaitement typiques à cet égard. Le rôle des agressions intercurrentes notamment infectieuses dans le déclenchement des poussées, et l'importance de la teneur en protéines du régime alimentaire entre les poussées, doivent certainement être pris en considération pour l'interprétation et la classification de ces observations particulières.

C'est ce que nous discuterons ultérieurement au chapitre de la physiopathologie.

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

Sur les 8 malades étudiés, 4 sont morts (cas 3 - 5 - 6 - 8) respectivement à 25 mois, 8 ans, 18 mois et 13 mois.

Pour deux d'entre eux on ne possède pas de compte rendu nécropsique, ou très peu d'éléments.

Il s'agit des cas de Lonsdale (n° 6) qui ne semble pas avoir été autopsié, et du cas de Morris (n° 3) où n'existe qu'un bref compte-rendu macroscopique mentionnant l'existence d'un abondant épanchement péritonéal d'odeur douceâtre et d'un œdème cérébral.

Les observations n° 5 et 8 comportent par contre un examen anatomique microscopique détaillé du cerveau, effectué par les auteurs dans le cas n° 5 (Kiil), et par Silberman, Dancis et Feigin dans le cas n° 8 de Donnell. (53)

Cas n° 5 (Kiil) : Malade décédé à l'âge de 8 ans.

L'examen macroscopique ne montre rien de significatif, hormis le cerveau œdématié et pesant 1780 g.

Il n'existe aucune grosse lésion macroscopique de la substance blanche ou grise.

L'examen microscopique montre :

- Une dégénérescence spongieuse considérable des couches profondes du cortex, alors que les cellules nerveuses sont relativement indemnes.
- Pas de lésion de l'hippocampe.
- Les modifications les plus impressionnantes siègent au niveau du cervelet.

Alors que la couche moléculaire et les cellules de Purkinje sont bien préservées, il existe une pannécrose de toute la couche des cellules granuleuses.

On note une considérable perte des cellules nerveuses dans le noyau du pont et la substance noire.

Aucune réaction gliale ou vasculaire. La substance blanche du tronc cérébral et du cervelet est normale.

Commentaire des auteurs.

En raison de la défaillance cardio-respiratoire aiguë des derniers jours, le tableau anatomo-pathologique est difficile à interpréter. Les dégâts non spécifiques dûs à l'anoxie doivent en effet être exceptés de ces constatations. Ainsi l'œdème cérébral et la dégénérescence des couches corticales profondes peuvent être dues à une telle cause. Cependant les cellules de Purkinje et les cellules pyramidales de l'hippocampe étaient paradoxalement préservées.

D'un autre côté il y avait une nécrose marquée des cellules granuleuses du cervelet, qui sont habituellement préservées même dans les anoxies les plus sévères.

L'attention devra donc se concentrer tout spécialement sur ces zones dans les observations ultérieures.

Cas n° 8 (Donnell) : Décédée à l'âge de 13 mois.

Examen microscopique du cerveau effectué par Silberman Dancis et Feigin. (53)

- L'aspect macroscopique du cerveau extérieurement et à la coupe est normal.

- Un examen microscopique du cortex, de la substance blanche sous-corticale, du corps strié, du thalamus, du noyau rouge, des voies optiques, et du cervelet est effectué. La substance grise de même que les leptoméninges sont normales. La substance blanche est pâle et spongieuse. Les gaines de myéline sont rares et pâles. De nombreuses gaines présentent par endroits des renflements minimes ou modérés. Les axones sont sensiblement normaux.

Il existe une prolifération minime et une hypertrophie des astrocytes. L'oligodendrogliose est diminuée en nombre. La microglie est normale. Il n'y a pas de cellule phagocytaire. On ne note sur aucun des fragments étudiés des aspects de dégradation myélinique.

Ces diverses modifications ont été retrouvées sur tous les fragments de substance examinée, y compris ceux du cervelet.

La comparaison de la relation anatomo-pathologique de ces deux observations est fort intéressante.

1 - Les constatations microscopiques observées chez le malade de Donnell sont en effet très caractéristiques et exactement superposables à ce qui a été décrit dans tous les comptes-rendus anatomo-pathologiques des leucinoses décédées, à savoir essentiellement :

- un retard de myélinisation
 - une spongieuse de la substance blanche
 - l'absence de tout produit de désintégration myélinique
- contrastant avec l'absence de phénomènes inflammatoires et l'intégrité des neurones et des formations grises en général (2 - 10 - 53).

Or la symptomatologie clinique de cette observation apparaît justement fort différente des 7 autres cas étudiés.

Ceci tendrait à faire classer ce cas dans le groupe des leucinoses classiques, ou tout au moins dans un cadre intermédiaire. Nous y reviendrons ultérieurement.

2 - Par contre les constatations anatomiques chez le malade de Kiil apparaissent fort différentes.

- Certes il existe bien là encore une dégénérescence spongieuse cortico-sous corticale, qui est un phénomène d'apparition rapide.
- Par contre, et fait essentiel et unique, la myéline est absolument normale, indiquant donc à coup sûr une survenue tardive des lésions sur un système parvenu à sa maturité complète.

Linneweh dans trois observations a en effet très bien montré que la spongiose est présente dans un cas non traité mort à 4 mois, alors que la myélinisation est normale pour l'âge dans deux cas traités dès les premiers symptômes et normalisés biochimiquement (morts respectivement à 4 et 9 mois au cours d'un état érythrodermique) (28).

Des constatations analogues ont été faites ultérieurement par Menkès et Solcher (38).

- La symptomatologie clinique (survenue tardive des troubles à 8 ans) est bien en accord avec ces constatations anatomiques.

Ceci constitue donc un argument supplémentaire pour l'individualisation de ces formes tardives de leucinose dans un cadre particulier.

- THERAPEUTIQUE -

(traitements des accès - régime diététique)

I - Traitement des accès de coma.

Ce traitement symptomatique comporte essentiellement trois aspects :

- 1) la suppression complète et immédiate de tout apport protidique
- 2) Le traitement de l'infection déclenchante quand elle existe (otite surtout)
- 3) L'équilibration de l'acidose.

Rappelons une fois encore que l'évolution des troubles pouvant être très rapidement réversible, les investigations étiologiques doivent être menées parallèlement à la thérapeutique et non remises à des jours meilleurs. C'est bien souvent faute de cette précaution que certains malades ont pu faire trois et même quatre accès de coma avant que le diagnostic ne soit reconnu.

L'importance de l'urgence d'institution du traitement est évidente. Ainsi chez notre malade nous avons pu limiter deux fois l'hospitalisation à moins de 24 heures lors des épisodes de rougeole et d'oreillons, en instituant les mesures appropriées dès la survenue d'une petite modification de la conscience. Par contre l'hospitalisation tardive après trois jours d'évolution lors du premier accès, s'est soldée par un coma profond avec signes neurologiques sévères ayant évolué pendant 72 heures.

- 1) Nous n'insisterons pas sur le traitement de l'infection déclenchante qui n'a rien de spécifique.
Soulignons seulement la nécessité de toujours rechercher soigneusement une telle cause en particulier au niveau des tympans.

2) La suppression de tout apport protéique est en général rapidement réalisée en cas de troubles de la conscience importants, puisque les enfants sont alors perfusés. Cependant lors de la période initiale quand les troubles se limitent encore à de minimes modifications du caractère, l'alimentation protéique normale est souvent poursuivie. Elle peut alors avoir des conséquences catastrophiques.

La perfusion au cours du coma doit apporter le maximum de calories pour éviter un catabolisme excessif. Le glucosé hypertonique à 10 % réalise assez bien cet apport. Il a en outre le mérite d'engendrer une diurèse osmotique qui hâtera l'élimination des substances toxiques endogènes accumulées.

Dès la restauration de la conscience, il faut reprendre une alimentation orale glucido-protidique apportant au début des quantités de protides modérées n'excédant pas par exemple 1,50 g/kg/24 h.

Le retour à l'alimentation habituelle se fait ensuite progressivement et est fonction des cas particuliers.

3) La correction de l'acidose métabolique est le troisième élément fondamental du traitement.

Elle se fera sur les données du ionogramme et du pH suivant les modalités habituelles de correction de toute acidose métabolique aiguë, en se guidant sur la réserve alcaline pour déterminer la quantité de bicarbonate à administrer. Quand on dispose d'un appareil d'Astrup on emploiera la formule classique de correction :

Quantité de bicarbonate en mcq à injecter par 24 h =
déficit en base multiplié par la moitié ou les 2/3 du
poids de l'enfant en kilos.

Soit par exemple pour un enfant de 12 kilos ayant un déficit de base de 15 mcq (ce qui correspond à peu près à une réserve alcaline de 10 mcq) une quantité de bicarbonate à injecter pour les 24 h de :

$$\begin{array}{rcl} 15 & \times & 6 \\ \text{(base déficit)} & \text{(1/2 du} & = 90 \text{ mcq (180 cm}^3 \text{ d'une} \\ & \text{poids en kg)} & \text{solution de bicarbonate} \\ & & \text{semimolaire à 42 \%)} \end{array}$$

On injecte directement en intraveineux la moitié de cette quantité durant la première heure, et l'autre moitié dans la perfusion pendant le reste des 24 heures.

Cette méthode n'a évidemment la valeur que d'un schéma et doit être éventuellement adaptée aux cas particuliers.

Il est nécessaire de contrôler l'équilibre acide base au moins toutes les 8 heures, car la régression rapide des anomalies biochimiques responsables risque à tout moment, si la thérapeutique est poursuivie, d'engendrer une hypercorrection.

4) Efficacité du traitement.

Dans la plupart des cas de tels gestes suffisent à faire passer le cap difficile du coma et les anomalies régressent dans des délais allant de quelques heures à trois jours.

Néanmoins dans trois observations (n° 3 - 5 - 6) malgré la thérapeutique, la mort survient dans des circonstances toujours identiques.

Dans les trois cas apparaissent des troubles respiratoires avec encombrement, apnée, cyanose qui vont nécessiter l'intubation et la ventilation artificielle sous machine, malgré laquelle la mort va survenir :

- Au 7ème jour de coma dans le cas n° 3 (Morris) avec alternance de phases d'hypo et d'hypertonie
- Au 5ème jour de coma dans le cas n° 5 (Kiil) avec crises convulsives subintrantes
- Au 2ème jour de coma dans le cas n° 6 (Lonsdale) avec vomissements "marc de café".

Kiil estime que cette résistance au traitement n'est probablement pas due à des dégâts anatomiques cérébraux puisque la sœur de son malade, qui fut comateuse trois jours, récupéra complètement.

Il émet l'hypothèse qu'une réduction du taux sanguin des acides aminés et cétoniques ramifiés conduirait vraisemblablement à une rétrocession des signes, et propose une épuration par rein artificiel.

Nous n'avons pas l'expérience de cette méthode.

Néanmoins il existe dans la littérature plusieurs observations de leucinose néonatale traitées par exsanguinotransfusions répétées (cas de Rey-Freysal Thèse de Mme Olivennes), et au moins deux cas (14-52) traités par dialyse péritonéale (Gaull). Dans les 4 cas la chromatographie plasmatique pratiquée après chaque échange confirmait l'efficacité de l'épuration.

Si l'efficacité de telles méthodes n'est donc pas discutable, encore que de rendement relativement restreint, et si les techniques en sont assez aisément réalisables, encore faudrait-il en déterminer les exactes indications. La tendance spontanément régressive des troubles dans la plupart des cas inciterait en effet volontiers à la temporisation.

Ni la gravité des troubles neurologiques (trop variable), ni l'apparition des troubles respiratoires (trop tardifs) ne peuvent constituer des bases constantes d'indication.

La prolongation du coma au delà de trois jours constituerait peut-être un meilleur élément d'appréciation ; encore le malade de Lonsdale (n° 6) est-il mort après 48 heures seulement d'évolution, au terme il est vrai d'une véritable évolution chronique des signes pendant cinq semaines.

Quoi qu'il en soit, l'inocuité habituelle de ces méthodes dans des mains entraînées, en regard de la gravité de l'évolution potentielle, nous inciterait à en élargir relativement les indications aux circonstances suivantes :

- Coma profond depuis plus de 24 heures.
- Aggravation des troubles de la conscience sous traitement symptomatique de 24 heures, avec persistance d'une acidose métabolique sévère.
- Manifestations neurologiques graves (crises convulsives subintrantes, crises hypertoniques en opisthotonos) apparues ou persistant sous traitement symptomatique instauré depuis 24 heures.

Ces indications n'ont évidemment que la valeur de suggestions et ne reposent sur aucune expérience.

II - Effets et indications du régime restreint en protides.

1) Effets du régime.

Comme nous l'avons déjà mentionné à diverses reprises, la fréquence des symptômes cliniques et biochimiques paraît en réalité en grande partie liée à l'importance de l'apport protéique alimentaire.

Dans quatre observations (1 à 4), un régime restreint en protides a été institué respectivement à 39, 28, 25 et 17 mois et a entraîné la disparition de toute manifestation clinique et biochimique de base ainsi qu'une nette raréfaction des accès cliniques (cas 1 et 3), et même leur disparition définitive (cas 2 et 4).

Chez notre malade les variations biologiques en fonction de l'apport protéique sont particulièrement nettes au cours de l'évolution (voir tableaux II et III pages 18 et 20).

Cependant dans notre cas, l'institution de ce régime n'a pas empêché la survenue d'accidents majeurs au moment de la rougeole et des oreillons, de même que dans le cas n° 3 (2ème malade de Morris) où, dans les suites d'une amygdalectomie compliquée d'hémorragie abondante, la malade tombait dans un coma de gravité croissante, et décédait au 7ème jour.

Ces faits remettent en question le terme "intermittent" appliqué à ces formes cliniques particulières de leucinose, et soulèvent le problème de l'interprétation physio-pathologique des accès (voir plus loin ce chapitre).

2) Indications du régime et modalités d'application.

Aucun auteur ne mentionne exactement la façon dont a été conduit ce régime.

Le but poursuivi n'étant pas de réduire au minimum indispensable l'apport en acides aminés ramifiés comme dans les leucinoses classiques, mais seulement de le restreindre un peu, il est possible de recourir à une alimentation variée naturelle modérément hypoprotidique.

Rappelons que la leucine, isoleucine et valine représentent environ 25 % de toutes les protéines et que d'après Holt et Snyderman 100 ml de lait de vache contiennent

350 mg de leucine
212 mg de isoleucine
228 mg de valine

Nous donnons ici à titre d'exemple un régime apportant 1,40 g/kg/24 heures.

Paris, le 4 juin 1968

TROJAN Stéphane

- Poids de l'enfant : 19,500 kg
 - Age : 4 ans le 26 juin 1968
 - Régime à 1 g 4 de Protides/kg soit à 27,4 g par jour.
-

ALIMENTS CONTROLES

I - Aliments apportant 5 g de Protides

250 g P. de T.
70 g pain
5 biscottes
45 g biscuits
50 g farine

Vous pouvez donner par jour 3 de ces aliments au choix
ce qui fait 15 g de Protides

(1 yaourt = 4,8 g) - (10 g Gloria Ecrémé = 3,6 g Protides)
100 cc lait = 3,2 g Protides pour la
recette de pain

- Aliments apportant 10 g de Protides

1 œuf + 1 blanc
100 g de cervelle
65 g de jambon
50 g poulet
50 g foie
55 g viande
55 g poisson.

Vous pouvez donner par jour 1 aliment de cette liste (au choix)

Il reste 2,5 g de protides par jour pour les légumes et les fruits environ.

Liste des fruits apportant 0,6 g de Protides.

1°) fruits au sirop

100 g Abricots = 150 g Ananas = 150 g Pêches = 300 g Poires

2°) fruits frais

Abricots	65 g	Mandarine	75 g
Ananas	150 g	Orange	65 g
Cerises	55 g	Pêche	75 g
Framboises	50 g	Pamplemousse	100 g
Fraises	75 g	Pommes	200 g
Groseilles	50 g	Prunes	85 g
Melon	100 g	Raisin	75 g

Liste des légumes apportant 1 g de Protides

Artichaut	40 g	Haricots verts frais	40 g
Asperges	50 g	Laitue	75 g
Blètes	65 g	Mâche	60 g
Betteraves	60 g	Navet	100 g
Carottes	100 g	Poireau	50 g
Choucroute	100 g	Pois mange-tout	40 g
Courge - Potiron	125 g	Radis	100 g
Endives	60 g	Tomate	100 g

Fruits apportant 1 g de Protides

Banane	90 g
--------	------

Aliments pouvant être donnés à volonté

=====

- Confiture
- Miel
- Sucre
- Beurre - huile
- Pâtes Aprotén - Tapioca - Maïzena

Aliments formellement interdits

=====

- Les fromages y compris Yaourt. Petits Suisses, fromages blancs, 1/2 sel etc...
- Riz, pâtes
- Fruits secs - fruits oléagineux (Amandes, noix, noisettes, olives)
- Légumes secs y compris petits pois frais.
- Choclat
- Pâtisserie du commerce. Glaces.
- Banane.

Chez notre malade l'étude des chromatographies des acides aminés plasmatiques successives nous a montré la normalisation complète et durable des troubles sous un apport journalier de 1,4 g/kg et une sensibilité assez nette à des augmentations même minimales, puisque les troubles réapparaissent à diverses reprises sous 1,7 à 1,8 g/kg/24 h.

Ces chiffres ne tiennent évidemment pas compte des éventuelles infections intercurrentes, et nous avons également conseillé aux parents de cesser complètement ou tout au moins de restreindre notablement l'alimentation protidique en cas d'infection.

Chez les autres malades dont nous avons étudié les observations, les auteurs ne chiffrent pas l'apport protidique par rapport au poids, mais recourent également aux mêmes précautions en cas d'infection intercurrente (Kiil). Il est vrai que ces malades se sont présentés de façon quelque peu différente, les troubles biochimiques disparaissant totalement hors des poussées, et ne manifestant pas la même étroite relation avec l'apport protéique journalier.

Quoi qu'il en soit il nous paraît néanmoins plus prudent de recourir systématiquement au régime hypoprotidique prolongé même en l'absence de tout signe biochimique intercurrent.

Ce régime est en effet bien supporté.

Notre malade actuellement âgé de 4 ans et 9 mois a un développement staturo-pondéral excellent. Il mesure 112 cm et pèse 20 kg. De même la première malade de Morris âgée en 1967 de 9 ans, et le premier malade de Kiil âgé en 1964 de 28 mois ont tous deux un développement staturo-pondéral normal.

Au cas où on serait obligé de recourir ultérieurement à un apport plus restreint en protides risquant de retentir sur la croissance, il conviendrait alors d'utiliser un hydrolysate de protéines pauvre en acides aminés ramifiés, associé à la gélatine.

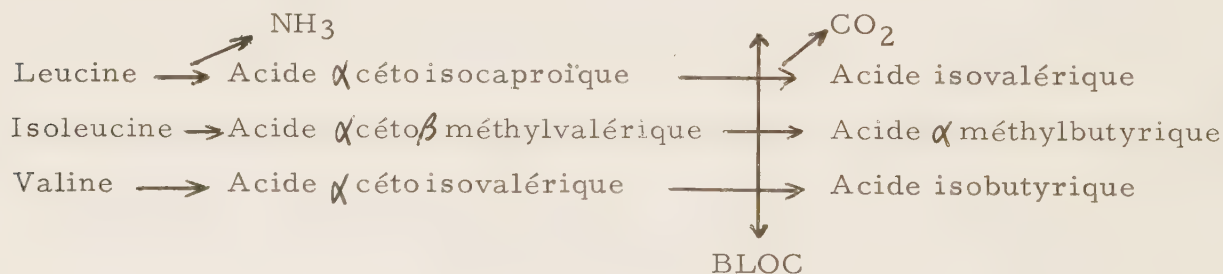
ETUDE DE L'ACTIVITE DECARBOXYLASIQUE SPECIFIQUE DES LEUCOCYTES

Nous avons volontairement placé ce chapitre à la fin de la revue de la littérature, dans le but de le faire voisiner avec les chapitres génétique et physiopathologie qui lui sont tous deux étroitement liés.

Nous nous bornerons donc ici à la simple exposition des résultats de la littérature comparativement à ceux de notre observation. Les discussions et hypothèses suscitées par ces résultats seront envisagés aux deux chapitres suivants.

1) Rappel du principe d'étude.

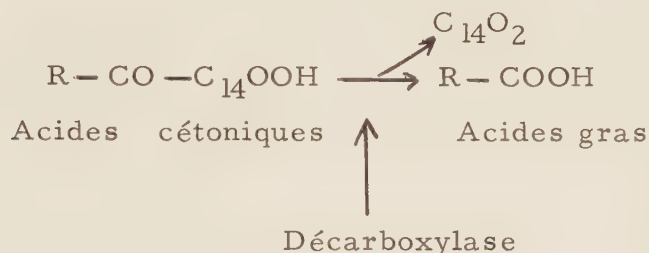
Les anomalies biochimiques constatées, aussi bien dans les leucinoses classiques que dans les formes particulières envisagées dans ce travail, permettent de situer le "bloc" métabolique au niveau de la décarboxylation oxydative des acides α cétoniques dérivés des trois acides aminés ramifiés. (5)



Il est possible de mettre en évidence directement le déficit enzymatique responsable de ce bloc et d'en chiffrer l'importance, par l'exploration isotopique au carbone marqué C₁₄ des leucocytes (Goedde, Dancis). (7 - 15 - 16).

Nous ne reprendrons pas ici l'exposé des techniques successives essayées parallèlement par Dancis, Goedde et Linneweh et modifiées à plusieurs reprises, et nous bornerons à décrire très succinctement celles finalement retenues par Dancis et par Goedde pour les malades de cette étude.

Goedde mesure le CO_2^{14} dégagé par le contact des trois cétoacides ramifiés marqués au C_{14} sur leur fonction acide dans une suspension de leucocytes (15 - 16)



Le dégagement de C_{14}O_2 marqué au carbone radioactif est mesuré au compteur Geiger en comptant le nombre de coups/minute. L'activité est donnée en micromoles de CO_2 pour $16 \cdot 10^6$ leucocytes durant 3 heures d'incubation.

Dancis améliore la précision de la méthode en utilisant la leucine, la valine et l'isovalérate marqués au C_{14} . (7)

La leucine et la valine ne sont pas métabolisées puisqu'elles sont bloquées au stade d'acide α cétonique.

Par contre l'isovalérate situé en aval du bloc métabolique est normalement métabolisé, et joue ainsi le rôle de référence.

Le dégagement de CO_2 résultant des deux réactions est mesuré au compteur Geiger en comptant les coups minutes, puis exprimés en millimicromoles.

Les résultats finaux expriment la quantité de C_{14}O_2 marqué libéré par la décarboxylation oxydative de la cétoleucine ou de la cétovaline, en fonction de la quantité de C_{14}O_2 marqué provenant de la décarboxylation de l'acide isovalérique en acide acétylacétique.

$$\frac{\text{m}\mu\text{Moles de } \text{C}_{14}\text{O}_2 \text{ (acide } \alpha \text{ cétoisocaproïque)}}{\text{m}\mu\text{Moles de } \text{C}_{14}\text{O}_2 \text{ (acide isovalérique)}} \times 100$$

Une série de mesures chez des sujets normaux permet de déterminer les écarts types et la valeur moyenne considérée comme le 100 % d'activité enzymatique.

Les résultats des malades sont exprimés en pourcentage de cette valeur normale moyenne.

L'intérêt de ces techniques est double :

- 1) Elles mettent en évidence un déficit enzymatique permanent, et constituent donc la seule façon de faire le diagnostic de la maladie dans les périodes intercritiques où n'existe aucune symptomatologie clinique et biochimique.
- 2) Elles permettent la détection des hétérozygotes de façon beaucoup plus sûre qu'avec les méthodes de charge.

2) Résultats.

L'activité décarboxylasique leucocytaire a été étudiée au moins une fois chez cinq malades. Il s'agit :

- De notre malade étudié par le prof. ag. Jérôme et le Dr Castets.
- Du premier malade de Morris étudié par Dancis
- Du premier malade de Kiil étudié par Dancis puis par Goedde
- De deux malades appartenant l'un à une famille norvégienne, l'autre à une famille allemande étudiés par Goedde, et dont nous n'avons pu avoir par ailleurs communication des observations.

Les techniques de Goedde et de Dancis étant un peu différentes nous exposerons séparément les résultats respectifs de ces deux auteurs.

Résultats de Dancis - (7)

	Leucine	Valine
Malade n° 2 (Morris)	10 %	12 %
Malade n° 4 (Kiil)	20 %	20 %

Pourcentage d'activité enzymatique résiduelle chez les malades n° 2 et n° 4 en fonction de la moyenne établie chez des sujets témoins normaux.

Le 100 % est déterminé par la moyenne de 14 mesures effectuées sur 13 sujets présumés sains (8 norvégiens - 5 américains).

Les valeurs extrêmes trouvées chez les sujets normaux correspondent :

- Pour la leucine à : 58 % et 134 %
- Pour la valine à : 58 % et 138 %

Les malades ont une activité enzymatique très fortement abaissée - 10 % pour le malade Morris - 20 % pour le malade de Kiil.

Le trouble porte de façon égale sur le métabolisme de la leucine et de la valine (respectivement 10 % et 12 %, 20 % et 20 %). Ces résultats ont été obtenus dans une période où les enfants étaient cliniquement et biochimiquement normaux.

Par comparaison à ces chiffres, les valeurs obtenues par cette technique chez des enfants porteurs d'une leucinose néonatale typique sont de 2 à 6 %, qu'ils soient ou non sous régime diététique.

Résultats de Goedde - (16)

	Cétoleucine	Cétoisoleucine	Cétovaline
Malade n° 4 Kiil	10 %	5 à 20 %	5 à 20 %
Malade n° 9 (famille norvégienne)	0 (aucune activité enzymatique)		
Malade n° 10 (famille allemande)	3 à 4 %	5 à 20 %	5 à 20 %

Les résultats sont sensiblement du même ordre que ceux obtenus par Dancis, quoique plus faibles.

Le malade de Kiil a 10 % d'activité enzymatique.

Le malade n° 10 n'a que 3 à 4 %.

Enfin fait curieux le malade n° 9 n'a aucune activité enzymatique décelable avec la technique utilisée.

Nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer l'observation clinique et biochimique de ce malade.

Dernier point notable : Le trouble enzymatique paraît prédominer sur le métabolisme de la cétoleucine dont l'activité semble nettement plus faible que pour la cétoisoleucine et cétovaline.

Ce fait n'a pas été noté par Dancis.

Malade personnel (Dr Jérôme)

- Activité enzymatique de 14 à 17 %
(voir expression des résultats page 25)
- Ce résultat établi sur l'étude de la dégradation de la valine est en accord avec ceux de Dancis et de Goedde.

- GENETIQUE -

I - Etude clinique de la généalogie.

1) L'étude des ascendants n'apporte rien de particulier.

Les parents sont tous bien portants, non consanguins.

Il n'est jamais signalé de maladies ou d'anomalie particulières chez les ascendants hormis dans la famille de Lonsdale où existent de nombreux décès, néonataux et dans la première enfance, aussi bien dans la famille paternelle que maternelle.

Bien qu'aucun trouble métabolique n'ait jamais été mentionné, les circonstances et l'âge des décès du côté maternel paraissent néanmoins assez suspects (voir arbre généalogique et observation page 37).

2) L'étude des collatéraux apparaît beaucoup plus intéressante.

La maladie frappe les deux sexes puisque dans les huit observations étudiées, on rencontre 4 garçons et 4 filles. Le trop petit nombre de cas ne permet pas de conclure à une répartition régulière. Celle-ci est néanmoins probable comme c'est le cas dans les formes classiques de leucinose néonatale.

Dans 4 cas on note deux sujets atteints au sein d'une même fratrie :

- Famille de Morris : sur 4 enfants = 2 filles
- Famille de Kill : sur 2 enfants = 1 fille et 1 garçon
- Famille de Durand : sur 5 enfants = 1 garçon et 1 fille
- Famille de Donnell : sur 2 enfants = 2 filles.

Dans ces 4 familles le type clinique et biochimique des manifestations est le même pour les deux enfants atteints.

- Dans la famille de Morris, les deux enfants sont porteurs d'une forme intermittente sévère exprimée par de multiples accès cliniques et biologiques.

- Dans la famille de Kiil, la symptomatologie est également d'apparition retardée et transitoire et semble plutôt moins sévère chez l'un et l'autre malade. En effet le premier enfant, actuellement toujours en vie n'a fait qu'une seule poussée ; si le deuxième enfant est décédé au cours de sa première poussée il faut néanmoins noter que celle-ci n'est apparue que très tardivement à l'âge de 8 ans.

- Dans la famille de Durand, les deux enfants sont arriérés et présentent les anomalies biochimiques de façon épisodique.

- Enfin la malade de Donnell analysée ici, dont la symptomatologie différente est celle d'une arriération mentale sévère, a une sœur, porteuse de la maladie, également grande arriérée.

Fait remarquable dans aucune de ces familles n'existe donc de forme à symptomatologie néonatale habituelle.

De la même façon la revue d'une cinquantaine d'observations de leucinose de la littérature confirme la constatation de ce monomorphisme. Ce fait déjà noté par plusieurs auteurs et en particulier par Dancis est un très gros argument en faveur de l'hétérogénéité génétique ; nous y reviendrons.

II - Etude des hétérozygotes.

1) Nous avons étudié chez le père, la mère et le frère de notre malade l'excrétion urinaire de l'acide ~~α~~ céto-glutarique et des acides aminés ramifiés dans les conditions basales. Cette excrétion était normale dans les trois cas.

2) Lonsdale a pratiqué une épreuve de charge en leucine chez les parents et la sœur de son malade.

Protocole utilisé

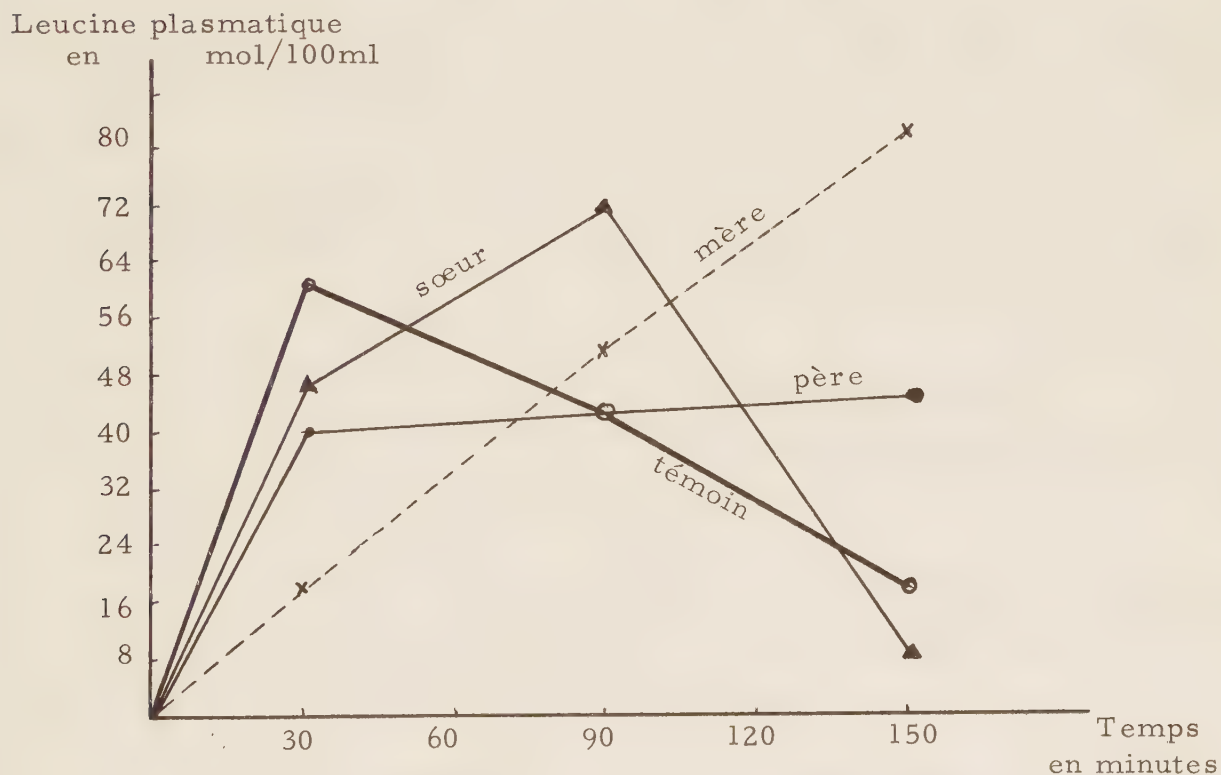
Les mesures sont effectuées sur ultra filtrat plasmatique par chromatographie sur colonne.

Après un dosage témoin à jeun, une dose de 150 mg/kg de leucine est administrée au temps zéro.

Puis on mesure les taux de leucine plasmatique aux temps 30, 90 et 150 minutes.

En raison de l'hypoglycémie du malade, un dosage simultané de la glycémie était effectué aux mêmes temps.

Résultats :



Il n'existe aucun effet notable sur la glycémie.

Lonsdale estime que ces courbes suggèrent que les parents sont phénotypiquement porteurs sains, tandis que la sœur semble indemne.

En réalité cette épreuve porte sur un trop petit nombre de cas pour nous paraître réellement significative. L'existence d'un seul chiffre élevé au prélèvement de 2 h 30 ne nous paraît pas forcément convaincante.

3) La mesure directe de l'activité décarboxylasique leucocytaire a été effectuée chez les parents de 5 familles.

- Famille de Morris (correspondant aux cas 2 et 3)
- Famille de Kiil (correspondant aux cas 3 et 4)
- Famille de Lonsdale (correspondant au cas 6)
- 1ère famille de Goedde (correspondant au cas 9)
- 2ème famille de Goedde (correspondant au cas 10).

Les mesures ont été effectuées

- Par Dancis

Pour les familles de Morris et Kiil en utilisant la leucine et la valine marquées.

Pour la famille de Lonsdale en utilisant l' α cétoisocaproate marqué.

- Par Goedde

Pour les familles de Kiil, et ses deux propres familles, en utilisant les 3 α cétoacides marqués.

Comme précédemment nous exposerons les résultats séparément, les techniques utilisées étant quelque peu différentes, et certaines discordances existant pour la famille de Kiil étudiée par les deux auteurs.

- Résultats de Dancis.

- Familles de Morris et de Kiil.

	Leucine	Valine
Malade n° 2 (Morris)	10 %	12 %
Son père	52 %	44 %
Sa mère	73 %	
Son frère	88 %	91 %
Sa sœur	78 %	
Malade n° 4 (Kiil)	20 %	20 %
Son père	45 %	52 %
Sa mère	128 %	150 %

Pourcentage d'activité enzymatique résiduelle chez les familles de Morris et de Kiil en fonction de la moyenne établie dans les cas

Le 100 % est déterminé par la moyenne de 14 mesures effectuées sur 13 sujets présumés sains (8 norvégiens - 5 américains). Les valeurs extrêmes trouvées chez les sujets normaux correspondent :

- Pour la leucine à 58 % et 134 %
- Pour la valine à 58 % et 138 %.

Rappelons que par comparaison à ces résultats, les valeurs obtenues par cette technique chez des enfants porteurs d'une leucinose néonatale typique sont de 2 à 6 %.

Dans les deux familles les chiffres trouvés chez les pères sont constamment inférieurs aux chiffres les plus faibles trouvés chez les témoins, aussi bien pour la leucine que pour la valine.

Par contre les mères paraissent normales ; la mère du malade de Kiil a même une activité enzymatique très supérieure à la moyenne (128 et 150 %).

- Famille de Lonsdale.

	α cétoisocaproate
Malade n° 6 (Lonsdale)	
Son père	69 %
Sa mère	82 %

Pourcentage de CO₂ dégagé par décarboxylation de l' α cétoisocaproate en fonction du CO₂ dégagé par métabolisation de l'isovalérate.

La famille de Lonsdale a été étudiée suivant une méthode différente utilisant l' α cétoisocaproate marqué et non la leucine et la valine.

9 femmes et 11 hommes présumés sains ont servi à la détermination des valeurs normales.

Les résultats sont exprimés directement en pourcentage de millimicromoles de CO_2 dégagé par la décarboxylation de l' α cétoisocaproate, en fonction du CO_2 de référence dégagé par la métabolisation de l'acide isovalérique. La moyenne n'est plus ramenée à 100 % comme dans le cas précédent.

Les valeurs des sujets normaux sont ainsi :

- Pour les femmes

Extrêmes 70 % à 100 %

Moyenne 85 %

- Pour les hommes

Extrêmes 72 % à 128 %

Moyenne 90 %

Comme dans la technique précédente, l'activité enzymatique du père (69 %) est donc trouvée inférieure à la valeur la plus basse observée chez les témoins (72 %).

La mère possède par contre une activité enzymatique proche de la moyenne des témoins (82 % au lieu de 85 %).

Cette différence d'activité enzymatique entre père et mère a été également constatée, lors de la même étude, chez 6 autres couples de parents d'enfants porteurs de leucinoses néonatales typiques.

Signalons enfin, pour référence, que les leucinoses typiques ont avec cette méthode une activité enzymatique toujours inférieure à 6 % (sur 3 cas).

- Résultats de Goedde.

	Céto leucine	Céto isoleucine	Céto valine
Malade n° 4 (Kill)	10 %	5 à 20 %	5 à 20 %
Son père	15 à 50 %		
Sa mère	Normale		
Malade n° 9 (famille norvé- gienne)	0 (aucune activité enzymatique décelable)		
Son père	15 à 50 %		
Sa mère	Normale		
Malade n° 10 (famille alle- mande)	3 à 5 %	5 à 20 %	5 à 20 %
Son père	50 à 80 %		
Sa mère	50 à 80 %		

En accord avec les résultats de Dancis il existe également une nette différence entre les activités enzymatiques paternelles qui sont trouvées nettement abaissées (respectivement 15 à 50 %, 15 à 50 % et 50 à 80 %), et les activités enzymatiques maternelles qui apparaissent en règle normales, ou subnormales.

- Malade personnel

L'étude de la famille de notre malade est actuellement en cours.

III - Interprétation génétique de ces résultats.

A) Hétérogénéité génétique de la leucinose.

La comparaison de l'étude clinique, biochimique et enzymatique de ces observations, avec les formes classiques de leucinose permet de penser que les variations phénotypiques observées répondent à une mutation génétique particulière, différente de celle de la forme néonatale.

Trois types de faits confirment cette hypothèse :

- 1 - Sur le plan clinique, la revue des observations montre qu'au sein d'une même fratrie, la forme observée est toujours identique.
Il existe maintenant plus de 20 familles de leucinoses typiques au sein desquelles n'existe aucune forme à manifestations tardives et intermittentes.
- 2 - Il ne peut s'agir d'une forme particulière d'hétérozygotisme de la forme typique. En effet les parents d'enfants porteurs de leucinoses typiques sont toujours cliniquement sains (7).
- 3 - Le déficit enzymatique responsable apparaît quantitativement très différent dans les trois cas.
 - Les leucinoses néonatales typiques ont une activité enzymatique nulle ou quasi nulle, oscillant entre 2 % et 6 % (Dancis - Goedde).
 - Leurs parents hétérozygotes ont une activité enzymatique variable égale environ à 50 % de l'activité des sujets normaux (Dancis - Goedde).
 - Les formes tardives et intermittentes ont une activité de type intermédiaire, toujours nettement inférieure à celle des hétérozygotes, et égale à 10 à 20 % de l'activité normale.
Leurs parents et surtout leurs pères ont des activités souvent plus faibles que les précédents (inférieure à 50 %).

Bien que ces résultats aient été obtenus sur un nombre restreint de sujets, leurs valeurs individuelles paraissent néanmoins très significatives.

Il ne peut s'agir de différences tenant à la technique de mesure. Dancis se réfère à la métabolisation de l'acide isovalérique ce qui élimine d'éventuelles variations tenant au nombre, à la nature, et à l'activité physiologique des leucocytes utilisés (7).

Goedde opère avec un nombre déterminé de leucocytes ($16 \cdot 10^6$) et introduit un facteur de correction en fonction du pourcentage de lymphocytes présents dans la suspension (la décarboxylase leucocytaire étant essentiellement localisée dans ces derniers) (18).

Les résultats de Goedde, bien qu'obtenus avec une technique différente recoupent sensiblement ceux de Dancis. Quelques contradictions existent néanmoins qui ne tiennent peut-être pas seulement aux différences de technique :

- Le malade n° 10 n'a que 3 à 4 % d'activité enzymatique pour la métabolisation de la cétoleucine, ce qui le situerait dans le groupe des leucinoses typiques. Par contre il métabolise à 5 à 20 % la cétovaline et la céto isoleucine.

Nous n'avons malheureusement pu avoir connaissance de l'observation clinique et biochimique de ce malade.

En réalité ces variations peuvent peut-être s'expliquer par les limites de précision de la méthode.

- Enfin et surtout, le malade n° 9 n'a aucune activité enzymatique décelable avec la technique utilisée, ce qui demeure actuellement tout à fait inexplicable.

Nous ignorons également l'histoire clinique et biochimique de cet enfant.

Un autre fait demeure actuellement difficile à comprendre : c'est la différence d'activité enzymatique existant entre les pères et les mères, aussi bien des malades classiques, que des malades étudiés dans ce travail.

Les pères ont en effet de façon très significative des taux d'activité beaucoup plus abaissés que les mères. Ce fait a été retrouvé de la même manière par Goedde et par Dancis et paraît d'autant plus curieux qu'il n'existe aucune incidence du sexe dans la répartition de la maladie (5 - 7).

B) Mode de transmission génétique.

Comme pour de nombreuses maladies métaboliques, et notamment pour la phénylcétonurie, cette hétérogénéité génétique fait bien apparaître que les termes homozygote normal, homozygote anormal et hétérozygote correspondant respectivement à des activités enzymatiques à 100 %, 0 et 50 %, représentent en réalité une schématisation simpliste et ne correspondant pas à la réalité.

Si la transmission de la forme classique de la maladie suivant le mode récessif autosomique est actuellement bien établi, l'interprétation des familles avec cas "intermittents" reste difficile.

Quel génotype doivent avoir les parents pour posséder un taux normal d'activité enzymatique ?

Nos connaissances actuelles des céto acides oxydases ne permettent pas de conclure qu'un individu est homozygote pour l'allèle normal uniquement parce qu'il a une activité enzymatique normale avec la méthode d'étude actuellement utilisée.

Goedde émet l'hypothèse (16) que ces parents soient hétérozygotes pour un allèle déterminant la synthèse d'un composé qui recombiné avec une chaîne polypeptidique normale produirait un enzyme fonctionnel, tandis que recombiné avec une chaîne polypeptidique mutante aboutirait à la formation d'un enzyme partiellement ou non fonctionnel.

Une telle interprétation de tous les cas de sirop d'érable requerrait alors au moins 4 gènes.

Nos moyens d'étude ne permettent pas actuellement de confirmer ou d'infirmier cette hypothèse.

PHYSIOPATHOLOGIE

I - De la maladie.

Il est actuellement parfaitement établi que dans la leucinose classique le trouble métabolique causal siège au niveau de la décarboxylation oxydative des acides α cétoniques dérivés des acides aminés ramifiés (3 - 4 - 35 - 36 - 5).

Dans les formes intermittentes étudiées ici, la nature des métabolites accumulés, et les études enzymatiques leucocytaires démontrent clairement que l'anomalie enzymatique biochimique est située au même endroit que dans la forme classique (7).

Il n'existe qu'une différence de degré dans l'activité de l'enzyme, actuellement non expliquée exactement, mais qui pourrait refléter des différences quantitatives (synthèse plus ou moins diminuée) ou qualitative (enzyme plus ou moins fonctionnel) de la décarboxylase intéressée.

Bien que les céto-acides oxydases n'aient pas été isolés encore actuellement, Goedde (46 - 18) a montré de façon indirecte, qu'il existait trois enzymes différents pour chacun des trois céto-acides.

Le fait que dans tous les cas, les anomalies biochimiques soient identiques dans leur nature, et portent également sur le métabolisme des trois acides aminés ramifiés suggérerait donc que la décarboxylation des trois cétoacides est sous la dépendance de trois enzymes commandés par un matériel génétique commun.

II - Des symptômes.

1) La symptomatologie clinique et biochimique lors des accès est très proche de celle observée dans les leucinoses classiques compte tenu des différences d'âge des malades.

En particulier, les poussées d'acidose avec cétose, les troubles de la conscience, les signes neurologiques faits d'accès

d'hypertonie et de crises convulsives, l'odeur des urines, s'observent au cours de l'évolution des leucinoses néonatales traitées et soumises à un régime diététique ; ils sont alors déclenchés par une mauvaise adaptation du régime à la croissance ou par des agressions intercurrentes.

2) L'intermittence des symptômes est beaucoup plus difficile à expliquer.

Certes on peut concevoir que la persistance d'une certaine activité enzymatique permet le maintien d'un métabolisme normal ou subnormal dans les conditions basales.

Ce n'est alors que dans des conditions inhabituelles de surcharge en acides aminés ramifiés que les capacités enzymatiques seraient débordées et qu'apparaîtraient les symptômes biochimiques et cliniques. La surcharge pourrait être réalisée soit par un excès d'apport alimentaire, soit par un catabolisme excessif déclenché par une agression (infection, jeûne prolongé, choc opératoire etc...)

Cette hypothèse qui rend bien compte de la plupart des poussées a été formulée par de nombreux auteurs (40 - 48 - 23 - 7 - 16 - 42).

Néanmoins elle explique mal un certain nombre de faits notés à plusieurs reprises dans diverses observations :

1. - La survenue souvent très tardive de la première poussée. Ainsi le deuxième malade de Kiil qui fut parfaitement normal jusqu'à l'âge de 8 ans, alors qu'il avait eu à diverses occasions des accès fébriles beaucoup plus intenses qu'au cours de la maladie ayant déclenché l'évolution fatale.

L'hypothèse d'une anomalie acquise ne peut évidemment pas être retenue étant donné l'histoire familiale.

2. - L'absence de relation obligatoire entre une même agression et les poussées.

Ainsi chez le premier malade de Kiil les otites à répétition ne déclenchent pas forcément les poussées.

De la même façon n'existe aucune corrélation évidente chez le premier malade de Morris entre l'apport protéique total et l'excrétion des cétoacides au hasard des échantillons examinés.

Il n'est d'ailleurs pas certain que les épisodes fébriles infectieux engendrent bien un hypercatabolisme protidique avec ascension plasmatique des acides aminés. Ainsi Holton et al. ont montré dans un cas d'histidinémie qu'il n'y avait aucune ascension significative de l'histidine au moment des agressions infectieuses, et que chez des enfants normaux témoins le taux des acides aminés plasmatiques baissait au moment des accès fébriles (19).

3. - Bien plus, chez trois malades (Durand, Donnel, Lonsdale) une charge en leucine a été effectuée qui n'a entraîné aucune modification clinique majeure, et même dans le cas de Durand aucune variation significative de l'aminoacidurie.

Ces fluctuations dans la tolérance à l'augmentation du substrat peuvent faire imaginer qu'il existe chez un même malade des variations d'activité enzymatique pouvant provenir d'une variation spontanée de la synthèse de l'enzyme ou de l'apparition d'inhibiteurs (7).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Comme le montre l'analyse des différentes observations la symptomatologie clinique des accès est habituellement centrée par :

- Des troubles de la conscience pouvant aller de la simple léthargie au coma profond.
Ces troubles sont parfois précédés de vomissements.
- Des signes neurologiques au premier plan desquels sont l'ataxie, les crises hypertoniques et les crises convulsives.

Ces signes surviennent chez des enfants d'âge variable (de 16 mois à 8 ans) au développement psychomoteur normal et sans antécédent pathologique notable.

1/ - On conçoit que dans ces conditions (si manque ou qu'est méconnu le symptôme d'orientation majeur qu'est l'odeur spéciale des urines) les premiers diagnostics envisagés soient ceux beaucoup plus habituels de :

- hémorragie méningée
- hématome sous-dural
- méningite à germe ou à virus
- hypoglycémie, hypocalcémie...

La pratique d'une P.L. dans 6 cas, d'une encéphalographie gazeuse dans un cas et d'une ventriculographie dans deux cas est à cet égard très évocatrice.

Rappelons que dans tous les cas, ces examens étaient parfaitement normaux en particulier la P.L. La constatation d'une hypoglycémie risque encore d'égarer l'enquête étiologique : rappelons que dans les cas de Lonsdale et de Donnell elle a été la cause des errements diagnostiques.

Comme le fait remarquer Dancis (7) il est fort instructif de considérer l'évolution probable des événements chez les deux malades de Kiil si l'odeur particulière des urines n'avait pas été reconnue par le médecin. Le premier enfant était hospitalisé à 16 mois pour otite purulente moyenne avec convulsions et troubles de la conscience qui cédaient en quelques jours avec le traitement habituel.

Les convulsions hyperpyrétiques à l'occasion d'otites sont suffisamment banales à cet âge, pour laisser penser que les investigations étiologiques en seraient restées là.

Quand quelques mois plus tard, le frère aîné de 8 ans était admis pour suspicion de méningite, il est bien douteux, qu'en l'absence du diagnostic exact chez sa sœur, et sans l'odeur des urines, l'hypothèse même d'une leucinose aurait été seulement effleurée. Le tableau clinique et les constatations nécropsiques auraient fait au plus évoquer le vague diagnostic d'"encéphalopathie toxique".

Il paraît ainsi très vraisemblable que certains des nombreux enfants présentant des signes neurologiques transitoires, à l'occasion d'épisodes infectieux, ou même spontanément, sont porteurs d'aberrations métaboliques de ce type.

Cette hypothèse déborde d'ailleurs très largement le cadre de la leucinose et soulève le problème diagnostique beaucoup plus général des erreurs métaboliques des acides aminés ou des acides organiques par déficit enzymatique partiel.

Nous évoquerons un peu plus loin ce problème à propos de quelques maladies métaboliques voisines de ces formes intermittentes de leucinose.

2/ - La constatation d'une acidose métabolique profonde risque encore d'orienter le diagnostic vers des impasses, dans la mesure où les anomalies biochimiques spécifiques sont susceptibles de disparaître très rapidement avec un simple traitement symptomatique.

C'est souligner encore l'absolue nécessité de mettre en route les investigations nécessaires en pleine phase aiguë. Parmi les diagnostics envisagés, on écarte assez facilement :

- l'acido-cétose diabétique
- une acidose rénale
- ou des affections plus rares telles qu'une glycogénose, une intolérance au fructose, ou une acidose lactique congénitale dont le contexte clinique est d'ailleurs très différent.

Par contre une infection surtout chez le jeune nourrisson, et surtout une intoxication exogène sont souvent d'élimination plus difficile, dans la mesure où l'absence d'arguments positifs nets ne permet pas d'écarter ces diagnostics de façon formelle.

Ceci met encore l'accent sur l'intérêt de la réaction à la DNPH qui à notre avis devrait être généralisée entre autres, à tous les malades admis en service de réanimation pédiatrique. Cet examen extrêmement simple permettrait immédiatement de décider s'il convient ou non de pousser les explorations vers l'étude d'une éventuelle cétoacidurie.

3/ - De nombreuses maladies métaboliques d'individualisation plus ou moins récente peuvent réaliser tout ou partie du tableau clinique des leucinoses intermittentes.

Elles présentent pour la plupart l'originalité d'évoluer par poussées entre lesquelles les anomalies cliniques et biochimiques peuvent disparaître complètement.

Nous envisagerons successivement les diagnostics de

- maladie métabolique soulevés par :
 - . les comas à répétition avec acidocétose
 - . les épisodes d'ataxie à répétition
 - . les vomissements cycliques.

1) Dans le cadre des comas à répétition avec acidocétose sont actuellement connus (42) :

- La glycinose (42 - 46 - 1 - 45)

Débutant en règle dans la période néonatale par des vomissements sévères, une somnolence, une hypertonie et une acidose avec cétonurie.

Le diagnostic repose sur la constatation d'une élévation marquée de la glycine dans le sang, les urines et le LCR.

L'évolution se fait par poussées successives de vomissements avec acidocétose souvent associées à des infections respiratoires.

On ignore actuellement le siège du bloc. La charge en glycine ne provoque aucun trouble, par contre la charge en certains acides aminés (tels que la leucine) est immédiatement cétogène, alors que d'autres sont sans effet ou même "protecteurs".

- L'acidémie méthylmalonique (41 - 26 - 58 - 47)

Dont nous avons pu voir personnellement avec le Dr Boisse une observation récente dans le service du Pr Mozziconacci.

Il s'agit d'une enfant actuellement âgée de 3 ans qui, à partir de l'âge de 3 mois (sevrage), a présenté des troubles digestifs et a eu un élevage difficile. Puis des convulsions à partir de l'âge de 14 mois et un petit déficit intellectuel (QD = 80). A l'âge de 32 mois à l'occasion d'une rhinobronchite elle présente un coma avec acidose massive (pH 6,85) et cétose (acétone et butanone). L'acide méthylmalonique est accumulé en grandes quantités dans le sang, les urines et le LCR, la glycine est augmentée dans le sang et dans les urines ainsi que les acides pyruvique et lactique.

L'épreuve de charge en valine, fait baisser le pH sanguin, accentue l'excrétion de l'acide méthylmalonique.

Le blocage dans cette maladie porte sur l'isomerase qui transforme l'acide méthylmalonique en acide succinique, et dont le coenzyme est la vitamine B₁₂.

- L'acidémie isovalérique (42 - 54 - 43)

Caractérisée par des crises de vomissements avec acidose métabolique et coma, précipités par l'ingestion de protéines et les infections intercurrentes.

Les enfants atteints depuis le plus jeune âge présentent un retard mental modéré.

Une odeur très particulière de "pieds en sueur" émane des urines, de la sueur et de l'haleine de ces enfants. Les acides aminés sont normaux dans le sang, les urines et les fèces durant les attaques comme en état de rémission.

Seule la charge orale en leucine augmente le taux d'acide isovalérique dans le sang et entraîne des troubles neurologiques.

Le blocage enzymatique se situe probablement au niveau de l'isovaleryl-CoA.

- Les différentes anomalies enzymatiques du cycle de l'urée qui entravent la détoxication ammoniacale sont également susceptibles d'engendrer des vomissements et comas à répétition avec acidose et parfois cétose. Le diagnostic peut en être suspecté par la constatation d'une hyperammoniémie contemporaine du coma, ou après charge en protides dans l'intervalle des accès (42).
- Enfin plus récemment a été décrit par Hommes et coll. (20) un cas d'acidémie propionique révélée par une acidose métabolique sévère avec signes neurologiques survenue à la 60^e heure chez un enfant décédé au 5^{ème} jour de vie.

2) L'existence d'épisodes d'ataxie à répétition dans le cadre des maladies métaboliques a été signalée :

- Dans la classique maladie de Hartnup où ils s'accompagnent d'un tremblement intentionnel, d'un nystagmus et de troubles psychiques (42).
- Dans quelques observations d'acidurie arginino-succinique, accompagnée de vomissements et de troubles de la conscience (42).
- Enfin plus récemment par Lonsdale qui a rapporté le cas (32) d'un enfant de 6 ans présentant des épisodes à répétition d'ataxie cérébelleuse avec cétoacidurie, hyperalaninémie et hyperpyruvicémie au moment des accès.

3) Des vomissements plus ou moins cycliques souvent associés à des troubles de la conscience peuvent s'observer (42)

- Dans les déficits enzymatiques du cycle de l'urée
- Dans la glycinose
- Dans l'acidémie isovalérique
- Dans la phénylcétonurie
- Dans l'hypervalinémie décrite par Wada et collaborateurs (55)
- Dans l'acidémie méthylmalonique.

4) Il est certain que nos connaissances de ces types de maladies sont encore très élémentaires et incomplètes et que le développement des techniques d'étude biochimique, en particulier des acides cétoniques et des petits acides gras permettra dans les années prochaines l'individualisation de nombreux déficits enzymatiques congénitaux jusqu'ici méconnus.

Il est en particulier probable que le vaste cadre classique de la cétose périodique de l'enfant avec ou sans hypoglycémie renferme un certain nombre de maladies métaboliques de ce type, méconnues faute d'investigations pratiquées au bon moment.

Qu'il s'agisse en effet des vomissements, des signes neurologiques, des troubles de la conscience, de l'acidocétose ou du rôle déclenchant des stress intercurrents (jeûne, infection etc...), on ne peut qu'être frappé par l'analogie extraordinaire de certaines observations de cétose fonctionnelle avec diverses maladies métaboliques.

Sans se livrer à une débauche d'examens complémentaires difficiles et coûteux, il est probable que la pratique dans ces cas de tests simples de dépistage tels que la réaction à la DNPH permettrait de mieux orienter les recherches et de décider s'il y a lieu ou non de poursuivre les explorations.

CONCLUSIONS

A propos d'une observation de la variante intermittente de la leucinose, nous avons colligé la littérature et retrouvé dix fois des observations présentant des analogies cliniques ou biochimiques avec notre cas personnel.

A côté des formes néo-natales classiques et des formes subaiguës, la variante intermittente apparaît cliniquement très différente.

L'originalité de cette forme particulière tient en plusieurs points :

1) Les signes apparaissent tardivement chez un enfant au développement psychomoteur normal ou subnormal.

2) La symptomatologie est faite "d'accès" caractérisés par des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma profond avec acidocétose, accompagnés de signes neurologiques faits d'ataxie, d'accès hypertoniques et de crises convulsives et de l'apparition de l'odeur caractéristique de caramel brûlé dans les urines. Ces accès coïncident généralement avec une agression intercurrente le plus souvent infectieuse, qui joue le rôle de facteur déclenchant.

3) Au cours de ces accès, on retrouve la symptomatologie biochimique caractéristique de la leucinose classique, à savoir l'ascension massive dans le sang et les urines de la leucine, valine isoleucine et de leurs cétoacides correspondants, avec présence d'allo isoleucine.

4) Entre les accès, dont la durée variable peut aller de quelques heures à quelques jours, l'enfant apparaît cliniquement et biochimiquement sain.

Sur le plan du diagnostic, ces formes méritent donc d'être discutées, quel que soit l'âge, devant tout signe neurologique de ce type, accompagnés de troubles de la conscience, et devant tout coma acidocétosique, qui ne font pas leur preuve rapidement, surtout si on a la notion d'épisodes antérieurs identiques régressifs.

L'odeur caractéristique des urines possède à cet égard une très grande valeur diagnostique, mais peut manquer. Par contre, la réaction à la DNPH est constamment positive et constitue donc un excellent moyen d'orientation de réalisation pratique très simple.

Les explorations biochimiques adéquates doivent être pratiquées en pleine phase aiguë, puisque les anomalies disparaissent généralement complètement dans les phases intercritiques.

Sur le plan génétique, ces formes paraissent correspondre à une mutation particulière, différente de celle de la leucinose classique. L'activité enzymatique spécifique, dans les cas où elle est déterminée, montre des valeurs intermédiaires de l'ordre de 10 à 20 %, alors que les leucinoses néonatales typiques ont toujours moins de 6 %.

Dans tous les cas, le bloc métabolique siégeant au stade de la décarboxylation oxydative des cétoacides dérivés des acides aminés ramifiés, seule la mesure directe de cette activité enzymatique spécifique des leucocytes permet l'interprétation exacte de ces formes variantes intermittentes et leur reconnaissance dans les périodes intercritiques.

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - CHILDS B., NYHAN W.L., BORDEN M., BARD L., COOKE R.E. -
Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria : A new
disorder of amino acid metabolism.
Pediatrics, 1961, 27, 522 et 539.
- 2 - CROME L., DUTTON G., ROSS C.F. -
Maple syrup urine disease.
J. Path. Bact., 1961, 81, 379.
- 3 - DANCIS J., HUTZLER J., LEVITZ M. -
The diagnosis of maple syrup urine disease by the in vitro
study of the periferal leucocytes.
Pediatrics, 1963, 32, 234.
- 4 - DANCIS J., JANSEN V., HUTZLER J., LEVITZ M. -
The metabolism of leucine in tissue culture of skin fibroblasts
of maple syrup urine disease.
Biochim. biophys. Acta, 1963, 77, 523.
- 5 - DANCIS, et Coll. in J.B. STAUBURY et coll. -
The metabolic basis of inherited diseases.
1° vol. 2° éd. Mac Graw hill. ed. New York, 1966
- 6 - DANCIS J., LEVITZ M., WESTALL R.G. -
Maple syrup urine disease : branched chain keto-aciduria.
Pediatrics, 1960, 25, 72.
- 7 - DANCIS J., HUTZLER J., ROKKONES T. -
Intermittent branched-chain ketonuria, Variant of maple
syrup urine disease.
New. Engl. J. Med., 1967, 276, 84.
- 8 - DANCIS J., HUTZLER J., LEVITZ M. -
Detection of the heterozygote in maple syrup disease.
J. Pediat., 1965, 66, 584.

8 bis - DAVID -

Acidémie méthyl malonique.
Pédiatrie Lyon 1968. Tome 23 - n° 6.

9 - DENT C.E., WESTALL R.G. -

Studies on maple syrup urine disease.
Arch. Dis. Childh., 1961, 36, 259.

10 - DIEZEL P.B., MARTIN K. -

Die ahornsirupkrenkheit mit familiären befall.
Virchows Arch. Path. Anat., 1964, 337, 95, 425.

11 - DONNELL G.N., LIEBERMAN E., SHAW K.N.F., KOCH R. -

Hypoglycemia in maple syrup urine disease.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 60.

12 - DURAND P., LAMEDICA G.M., MARTINO A.M. -

La leucinose : une variante de la céto-acidurie à chaîne ramifiée.
Pédiatrie, 1965, 20, 147.

13 - FONTAINE G. -

La maladie des urines à odeur de sirop d'érable.
In : Actualités Métaboliques en Pédiatrie, 1ère série,
p. 159, Paris, Doin édit., 1967.

14 - GAULL Gérard E. -

Maple syrup urine disease : Biochemical observations during dietary management and treatment of coma by peritoneal dialysis.
12° Congrès international de Pédiatrie - Mexico.
Décembre 1968. Titre - Texte non publié dans les comptes-rendus.

15 - GOEDDE H.W., RICHTER E., HUFNER M., SIXEL B. -

Arbeitvorschriften vereinfachen
Heterozygoten testes für die Ahorn sirup krankheit.
Klin. Wschr., 1964, 42, 818-819.

16 - GOEDDE H.W. -

6° Symposium d'étude des erreurs innées du métabolisme.
Zurich 24.6.68 (non publié).

17 - GOEDDE H.W., RICHTER E., STAHLMANN C., SIXEL B. -

Heterozygoten test für die ahorn-sirup krankheit bestimmung der enzymaktivität der ceto-iso capronsäure in leucocyten.
Klin. Wschr. 1963, 41, 953-954.

- 18 - GOEDDE H.W. et coll. -
Detection of heterozygotes in maple syrup urine disease.
Role of lymphocyte content.
Humangenetik, 6, 189-190, (1968).
- 19 - HOLTON J.B., JONES S., SMALL N.A. -
Amino acid changes associated with febrile illness in a case
of histidinaemia and in other children.
Clin. Sci., 1968, 35, 425-431.
- 20 - HOMMES F.A. et coll. -
Propionic acidemia.
Ped. Research. 2, 519-524, 1968.
- 21 - HUNBEL R. -
Maladies du système nerveux central avec élimination
urinaire pathologique d'acides α -cétoniques.
L'Encéphale, 1965, 174.
- 22 - KAESER H., KAESER R., LESTRADET H. -
Séparation et dosage par chromatographie sur papier des
acides α cétoniques sanguins et urinaires chez l'enfant.
Rev. Franç. Etudes Chir. et Biol. 1959, 4, 138-145.
- 23 - KIIL R., ROKKONES S.T. -
Late manifesting variant of branched chain keto-aciduria.
Acta paediat. scand., 1964, 53, 356.
- 24 - LAMY M., ROYER P., FREZAL J., REV J. -
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Masson 1968.
- 25 - LANE M.R. -
Maple syrup urine disease.
J. Pediat., 1961, 58, 80.
- 26 - LINDBLAD Bengt., LINDBLAD B.O.S., OLIN Patrick, SVANBERG
Börje, and ZETTERSTRÖM Rolf -
Methylmalonic acidemia.
Acta Paediat. Scand. 57, 417-424, 1968.
- 27 - LINNEWEH F., ERLICH M., GRAUL E., HUNDES HAGEN H. -
Ein weiterer heterozygoten-test für di ahornsirup - Krankheit
(Maple syrup urine disease)
Klin. Wschr., 1963, 41, 941-943.

- 28 - LINNEWEH F., SOLCHER H. -
Über den einfluss diätetischer prophylaxe auf die myelogenese
bei der leucinose.
Klin. Wschr., 1965, 43, 926.
- 29 - LINNEWEH F., ERLICH M. -
Heterozygoten test für die ahornsirup krankheit.
Klin. Wschr., 1963, 41, 255-257.
- 30 - LONSDALE D., BARBER D.H. -
Maple syrup urine disease. Report of a case with a pedigree.
New. Engl.J. Med., 1964, 271, 1338-1341.
- 31 - LONSDALE D., MERCER R.D., FAULKNER W.R. -
Maple syrup urine disease. Report of two cases.
Am. J. Dis. Child., 1963, 106, 258-266.
- 32 - LONSDALE D. -
Hyperalalinemia with pyruvicemia.
New England. Vol. 278, p. 1235, 1968.
- 33 - MACKENZIE D.Y., WOOLF L.I. -
Maple syrup urine disease.
Brit. Med. J., 1959, 1, 90.
- 34 - MASINGUE M. -
La leucinose.
Thèse méd. Lille, 1967.
- 35 - MENKES J.H. -
Maple syrup urine disease : isolation and identification of
organic acids in urine.
Pediatrics, 1959, 23, 348.
- 36 - MENKES J.H. -
Maple syrup urine disease : investigations into the metabolic
defect.
Neurology, 1959, 9, 826.
- 37 - MENKES J.H., HURST P.L., CRAIG J.M. -
A new syndrome : progressive familial infantile cerebral
dysfunction associated with an unusual substance.
Pediatrics, 1954, 14, 462.

- 38 - MENKES J.H., SOLCHER H. -
Maple syrup disease - effects of dietary therapy on cerebral lipids.
Arch. Neurol. -(Chicago), 1967, 16, 486.
- 39 - MORRIS M.D. -
Late onset branched chain keto-aciduria.
J. Lancet, 1966, 86, 149.
- 40 - MORRIS M.D., LEWIS B.D., DOOLAN P.D., HARPER H.A. -
Clinical and biochemical observations on an apparently non fatal variant of maple syrup urine disease.
Pediatrics, 1961, 28, 918.
- 41 - MORROW, BARNES -
Pediatric research, 1968, vol. 2, p. 295.
- 42 - MOZZICONACCI P., BOISSE J., LEMONNIER A., CHARPENTIER C. -
Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriération mentale.
L'Expansion Editeur, p. 96-97.
- 43 - NEWMAN -
Lancet 1967, 2, 439.
- 44 - NORTON P.M., ROITMAN E., SNYDERMAN S.E., HOLT L.E. jr. -
A new finding in maple syrup urine disease.
Lancet, 1962, 1, 26.
- 45 - NYHAN W.L. -
Treatment of hyperglycinemia.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 129.
- 46 - NYHAN W. -
Amino acid metabolism and genetic variation.
Copyright 1967. By Mc Graw Hill Book Company, New York.
- 47 - OBERHOLZER V.G., LEVIN B., BURGESS E.A., YOUNG W.F. -
Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis.
Arch. Dis. Childh., 1967, 42, 492.
- 48 - O'BRIEN P. -
Cité par Menkès in : Year book of pediatrics 1962-1963, 69, 70. Chicago, Year-Book, Publ. C°, 1963.

- 49 - OLIVENNES M. -
Etude clinique et traitement des 2 premiers cas français
de leucinose.
Thèse Med., Paris, 1965.
- 50 - PATRICK A.D. -
Maple syrup urine disease.
Arch. Dis. Child. 1961, 31, 269.
- 51 - POLONOVSKI C., COLIN J. -
Explorations biologiques en pédiatrie.
Expansion scientifique française, 1963, p. 313.
- 52 - REY F., REY J., CLOUP M., FERON J.F., DORE F., LABRUNE B.,
FREZAL J. -
Traitement d'urgence d'une leucinose aiguë par dialyse
péritonéale.
Arch. Franç. Ped. 1969, 26, 133-137.
- 53 - SYLBERMAN J., DANCIS J., FEIGIN I. -
Neuropathological observations in maple syrup urine disease.
Arch. Neurol., 1961, 5, 351.
- 54 - TANAKA K., BUDD M.A., EFRON M.L., ISSELBACHER K.J. -
Isovaleric acidemia : a new genetic defect of leucine
metabolism.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.), 1966, 236, 242.
- 55 - WADA T., TADA K., MINAGAWA A., YOSHIDA T., MORIKAWA T.,
OKAMURA T. -
Idiopathic hypervalinemia.
Tohoku J. exp. Med., 1963, 81, 46.
- 56 - WOODY N.L., WOODY H.B., TILDEN T.D. -
Maple syrup urine disease in a negro infant.
Amer. J. Dis. Child., 1963, 105, 381.
- 57 - WOODY M.D., HARRIS J.A. -
Family screening studies in maple syrup urine disease
(branched chain ketoaciduria).
J. Pediat., 1965, 66, 1041-1048.

- 59 - WESTALL R.G., DANCIS J., MILLER S. -
Maple sugar urine disease.
Amer. J. Dis. Child, 1957, 94, 571.

Le Doyen honoraire
Administrateur provisoire
Georges BROUET

Vu
et permis d'imprimer
Le recteur de l'académie de
Paris
Jean ROCHE

Président :

M. MOZZICONACCI, Professeur

Nous remercions les laboratoires Glaxo qui ont
bien voulu assurer gracieusement l'impression
de cette thèse.

